

Данное изобретение относится к новым химическим соединениям, способам их получения, содержащим их фармацевтическим препаратам и к их применению в терапии.

Воспаление представляет собой первичную реакцию на повреждение ткани или микробную инвазию и характеризуется адгезией лейкоцитов к эндотелию, диапедезом и активацией внутри ткани. Активация лейкоцитов может приводить к образованию токсичных форм кислорода (таких как анион пероксид) и к высвобождению продуктов гранул (таких как пероксидазы и протеазы). Циркулирующие лейкоциты включают в себя нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, моноциты и лимфоциты. В разные формы воспаления вовлечены разные типы инфильтрирующих лейкоцитов, причем конкретный профиль регулируется профилем адгезионной молекулы, цитокина и экспрессии хемотаксического фактора внутри ткани.

Первичная функция лейкоцитов состоит в защите хозяина от инвазивных организмов, таких как бактерии и паразиты. Как только ткань повреждается или инфицируется, происходит серия событий, которая вызывает рекрутмент лейкоцитов из кровообращения в пораженную ткань. Регуляция рекрутмента лейкоцитов дает возможность упорядоченного разрушения и фагоцитоза инородных или мертвых клеток с последующей репарацией ткани и рассасыванием воспалительного инфильтрата. Однако при хронических воспалительных состояниях рекрутмент часто является несоответствующим, рассасывание адекватно не регулируется, и воспалительная реакция вызывает разрушение ткани.

Имеются данные исследований как *in vitro* так и *in vivo*, позволяющие предполагать, что соединения, активные по отношению к рецептору A_{2a} аденозина, будут обладать противовоспалительным действием. Обзор в данной области был сделан Cronstein (1994). Исследования на изолированных нейтрофилах показывают опосредованное рецептором A₂ ингибирование образования пероксида, дегрануляции, агрегации и адгезии (Cronstein et al, 1983 и 1985; Burkey and Webster, 1993; Richter, 1992; Skubitz et al, 1988). При использовании агентов, более избирательных в отношении рецептора A_{2a}, чем в отношении рецептора A_{2b} (например CGS21680), профиль ингибирования согласуется с действием на рецепторы A_{2a} подтипа (Dianzani, 1994). Агонисты аденозина могут также регулировать по нисходящей другие классы лейкоцитов (Elliot and Leonard, 1989; Peachell et al., 1989). Исследования на целостных животных показали, что противовоспалительные эффекты метотрексата опосредованы через аденозин и активацию рецептора A₂ (Asako et al, 1993; Cronstein et al, 1993 и 1994). Сам аденозин или соединения, которые повышают уровни циркулирующего аденозина, проявляют также противовоспалительные эффекты *in vivo* (Green et al, 1991; Ro-

sengren et al, 1995). Кроме того, повышенные уровни циркулирующего аденозина у человека (как результат недостаточности аденозиндезаминазы) приводят к иммуносупрессии (Hirschom, 1993).

Некоторые замещенные производные 4'-карбоксамидо- и 4'-тиоамидаденозина, которые полезны для лечения воспалительных заболеваний, описаны в международных патентных заявках WO 94/17090, WO 96/02553, WO 96/02543 (Glaxo Group). Замещенные производные 4'-карбоксамидоаденозина, полезные при лечении деменции, описаны в AU 8771946 (Hoechst Japan). Замещенные производные 4'-гидроксиметиладенозина, которые полезны для лечения расстройств желудочно-кишечной перистальтики, описаны в EP-A-423776 и в EP-A-423777 (Searle). Замещенные производные 4'-гидроксиметиладенозина, которые полезны в качестве ингибиторов агрегации тромбоцитов, описаны в BE-768925 (Takeda). Производные 4'-гидроксиметиладенозина и их 4'-эфиры, которые полезны в качестве гипотензивных агентов или обладают другой сердечно-сосудистой активностью, описаны в US 4663313, EP 139358 и US 4767747 (Warner Lambert), US 4985409 (Nippon Zoki) и US 5043325 (Whitby Research). Производные 4'-гидроксиметиладенозина, полезные при лечении аутоиммунных расстройств, описаны в US 5106837 (Scripps Research Institute). Производные 4'-гидроксиметиладенозина, полезные в качестве противоаллергических агентов, описаны в US 4704381 (Boehringer Mannheim). Некоторые производные 4'-тетразолилалкиладенозина, которые полезны при лечении сердечных расстройств и расстройств кровообращения, в общем описаны в DT-A-2621470 (Pharma-Waldhof). Другие производные 4'-карбоксамидоаденозина, полезные при лечении сердечно-сосудистых состояний, описаны в US 5219840, GB 2203149 и GB 2199036 (Sandoz), WO 94/02497 (US Dept. Health), US 4968697 и EP 277917 (Ciba Geigy), US 5424297 (Univ. Virginia) и EP 232813 (Warner Lambert).

Другие производные 4'-карбоксамидоаденозина без замещения на пуриновом кольце в положении 2, описаны в DT 2317770, DT 2213180, US 4167565, US 3864483 и US 3966917 (Abbott Labs), DT 2034785 (Boehringer Mannheim), JP 58174322 и JP 58167599 (Tanabe Seiyaku), WO 92/05177 и US 5364862 (Rhone Poulenc Rorer), EP 66918 (Procter and Gamble), WO 86/00310 (Nelson), EP 222330, US 4962194, WO 88/03147 и WO 88/03148 (Warner Lambert) и US 5219839, WO 95/18817 и WO 93/14102 (Lab UPSA). Производные 4'-гидроксиметиладенозина без замещения на пуриновом кольце в положении 2, описаны в WO 95/11904 (Univ. Florida).

4'-Замещенные производные аденозина, полезные в качестве ингибиторов аденозинкиназы, описаны в WO 94/18215 (Gensia).

Другие производные 4'-галометил-, метил-, тиаалкилметил- или алкоксиметиладенозина описаны в EP 161128 и EP 181129 (Warner Lambert) и US 3983104 (Schering). Другие производные 4'-карбоксамидоаденозина описаны в US 7577528 (NIH), WO 91/13082 (Whitby Research) и WO 95/02604 (US Dept. Health).

Некоторые тетразолсодержащие дезоксинуклеотиды, которые, как было обнаружено, не обладают противомикробной активностью, описаны в Baker et al., (1974) Tetrahedron 30, 2939-2942. Другие тетразолсодержащие производные аденозина, которые проявляют активность как ингибиторы агрегации тромбоцитов, описаны в Mester and Mester (1972) Pathologie-Biologie, 20 (Suppl) 11-14.

Некоторые нитрилсодержащие производные рибозы описаны в Schmidt et al., (1974) Liebig's Ann. Chem., 1856-1863.

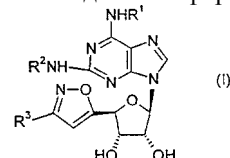
Описания, опубликованные после самой ранней приоритетной даты данной заявки, включают в себя: WO 98/28319 (Glaxo Group Limited), в которой описаны 4'-замещенные тетразолные производные 2-(пурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола; WO 98/16539 (Novo Nordisk A/S), в которой описаны производные аденозина для лечения миокардиальной и церебральной ишемии и эпилепсии; WO 98/01426 (Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.), которая относится к производным аденозина, обладающим гипотензивным, кардиопротекторным, антиишемическим и антилипидным свойствами; и WO 98/01459 (Novo Nordisk A/S), в которой описаны N,9-дизамещенные производные аденина, которые замещены в положении 4' незамещенным оксазолилом или изоксазолилом, и применение таких соединений для лечения расстройств, в которые вовлечены цитокины, у людей.

Теперь авторы изобретения обнаружили новую группу соединений с широким кругом противовоспалительных свойств, которые ингибируют рекрутмент и активацию лейкоцитов и которые являются агонистами рецептора 2а аденозина. Эти соединения, следовательно, имеют потенциальную терапевтическую пользу в обеспечении защиты от индуцированного лейкоцитами повреждения ткани при заболеваниях, при которых лейкоциты вовлечены в место воспаления. Эти соединения по изобретению при лечении воспалительных заболеваний могут представлять собой также более безопасную альтернативу кортикостероидам, применение которых может быть ограничено профилями их побочных эффектов.

Более конкретно, соединения по данному изобретению могут демонстрировать улучшенный профиль по сравнению с известными A2а-избирательными агонистами в том, что у них, как правило, отсутствует агонистическая активность по человеческому рецептору A3. Они могут даже обладать антагонистической активно-

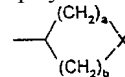
стью к человеческому рецептору A3. Данный профиль можно считать преимуществом, поскольку рецепторы A3 также обнаружены на лейкоцитах (например эозинофилах) и других воспалительных клетках (например тучных клетках), и активация этих рецепторов может иметь про-воспалительные эффекты (Kohn et al, 1996; Van Schaick et al, 1996). Считается даже, что бронхоконстрикторные эффекты аденозина у астматиков могут быть опосредованы через рецептор A3 аденозина (Kohn et al, 1996).

Таким образом, согласно изобретению авторы предлагают соединения формулы (I)



где R¹ и R² независимо представляют собой группу, выбранную из

- (1) C₃₋₈циклоалкил-;
- (2) водород;
- (3) арил₂CHCH₂-;
- (4) C₃₋₈циклоалкилC₁₋₆алкил-;
- (5) C₁₋₈алкил-;
- (6) арилC₁₋₆алкил-;
- (7) R⁴R⁵N-C₁₋₆алкил-;
- (8) C₁₋₆алкил-CH(CH₂OH)-;
- (9) арилC₁₋₅алкил-CH(CH₂OH)-;
- (10) C₃₋₈циклоалкил, независимо замещенный одной или более чем одной (например 1, 2 или 3) группой -(CH₂)_pR⁶;
- (11) H₂NC(=NH)NHC₁₋₆алкил-;
- (12) группа формулы



или такая группа, в которой один атом углерода метилена, соседний с X, или оба, если таковые существуют, замещены метилом;

- (13) -C₁₋₆алкил-ОН;
 - (14) арил; и
 - (15) -(CH₂)_fSO₂NH_g(C₁₋₄алкил-)_{2-g} или -(CH₂)_fSO₂NH_g(арилC₁₋₄алкил-)_{2-g};
- R³ представляет собой метил, этил, н-пропил, -CH(OH)CH₃, -(CH₂)_qгалоген, -(CH₂)_hY(CH₂)_iH, -(CH₂)_kZ или -(CH₂)_kC((CH₂)_uH)=NO(CH₂)_vH;

Y представляет собой O, S или N(CH₂)_jH;

Z представляет собой -COO(CH₂)_iH;

a и b независимо представляют собой целое число от 0 до 4 при условии, что a+b находится в пределах от 3 до 5;

f представляет собой 2 или 3, а g представляет собой целое число от 0 до 2;

r представляет собой 0 или 1;

q представляет собой целое число от 0 до 3;

h представляет собой целое число от 0 до 2;

i представляет собой такое целое число от 0 до 2, что h+i находится в пределах от 0 до 3;

j представляет собой такое целое число от 0 до 2, что $h+i+j$ находится в пределах от 0 до 3;

k представляет собой 0 или 1;

1 представляет собой такое число 1 или 2, что $k+1$ находится в пределах от 1 до 2;

u и v независимо представляют собой такое число 0 или 1, что $k+u+v$ находится в пределах от 0 до 1;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-6} алкил-, или NR^4R^5 вместе может представлять собой пиридинил,

пирролидинил, пиперидинил, морфолинил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-;

R^6 представляет собой $-NH_2$ или $-NHCOCH_3$;

R^7 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкиларил или $-COC_{1-6}$ алкил;

X представляет собой NR^7 , O, S, SO или SO_2 ;

и его соли и сольваты.

Ссылки на C_{1-6} алкил включают в себя ссылки на алифатическую углеводородную группировку, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, которая может быть нормальной или разветвленной и может быть насыщенной или ненасыщенной. Ссылки на C_{1-4} алкил, C_{1-5} алкил и C_{1-8} алкил можно интерпретировать подобным образом. Ссылки на алкокси также можно интерпретировать подобным образом. Предпочтительно эти группы должны быть насыщенными.

Ссылки на арил включают в себя ссылки на моно- и бициклические карбоциклические ароматические кольца (например фенил, нафтил) и гетероциклические ароматические кольца, содержащие 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S (например пиридинил, пиримидинил, тиофенил, имидазолил, хинолинил, фуранил, пирролил, оксазолил), причем все они могут быть возможно замещенными, например C_{1-6} алкилом, галогеном, гидроксигруппой, нитро-, C_{1-6} алкокси-, циано-, амино-, SO_2NH_2 или $-CH_2OH$.

Примеры C_{3-8} циклоалкила для R^1 и R^2 включают в себя моноциклические алкильные группы (например циклопентил, циклогексил) и бициклические алкильные группы (например норборнил, такой как экзонорборн-2-ил).

Примеры (арил) $_2$ CHCH $_2$ - для R^1 и R^2 включают в себя Ph $_2$ CHCH $_2$ - или такую группу, в которой одна или более чем одна из фенильных группировок замещена, например, галогеном или C_{1-4} алкилом.

Примеры C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкила- для R^1 и R^2 включают в себя этилциклогексил.

Примеры C_{1-8} алкила для R^1 и R^2 включают в себя $-(CH_2)_2C(Me)_3$, $-C(Et)_2$ и $CH_2=C(Me)CH_2CH_2$ -.

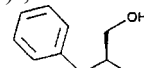
Примеры арил C_{1-6} алкила- для R^1 и R^2 включают в себя группу $-(CH_2)_2Ph$, $-CH_2Ph$ или любую из них, в которой Ph замещен (один или более чем один раз) галогеном (например фтором, иодом), амино-, метокси-, гидроксигруппой, $-CH_2OH$

или SO_2NH_2 ; $-(CH_2)_2$ пиридинил (например $-(CH_2)_2$ пиридин-2-ил), возможно замещенный амино; $(CH_2)_2$ имидазолил (например 1H-имидазол-4-ил) или эта группа, в которой имидазолил N-замещен C_{1-6} алкилом (в частности метилом).

Примеры $R^4R^5N-C_{1-6}$ алкила- для R^1 и R^2 включают в себя этил-пиперидин-1-ил, этил-пирролидин-1-ил, этил-морфолин-1-ил, $-(CH_2)_2NH$ (пиридин-2-ил) и $-(CH_2)_2NH_2$.

Примеры группы C_{1-6} алкил-CH(CH $_2OH$)- для R^1 и R^2 включают в себя $Me_2CHCH(CH_2OH)$ -.

Примеры группы арил C_{1-5} алкил-CH(CH $_2OH$)- для R^1 и R^2 включают в себя $PhCH_2CH(CH_2OH)$ -, в частности

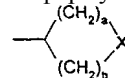


Примеры C_{3-8} циклоалкила, независимо замещенного одной или более чем одной группой $-(CH_2)_pR^6$ (например 1, 2 или 3 такими группами) для R^1 и R^2 включают в себя 2-гидроксициклопентил и 4-аминоциклогексил (в частности транс-4-аминоциклогексил).

Примеры $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ алкила для R^1 и R^2 включают в себя



Примеры групп формулы



для R^1 и R^2 включают в себя пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, пиперидин-4-ил, тетрагидро-1,1-диоксид тиофен-3-ил, тетрагидропиран-4-ил, тетрагидротиопиран-4-ил, 1-оксо-гексагидро-1.λ.4-тиопиран-4-ил и 1,1-диоксо-гексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-ил, либо производное, в котором кольцевой атом азота замещен C_{1-6} алкилом (например метилом), C_{1-6} алкилацилом (например ацетилом), арил C_{1-6} алкилом- или бензилом.

Примеры групп $-C_{1-6}$ алкил-OH для R^1 и R^2 включают в себя $-CH_2CH_2OH$. Примеры арила для R^1 и R^2 включают в себя фенил, возможно замещенный галогеном (например фтором, в частности 4-фтором).

Примером группы $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}алкил)_2-g$ для R^1 и R^2 является $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, а примером группы $-(CH_2)_fSO_2NH_g(арилC_{1-4}алкил)_2-g$ для R^1 и R^2 является $-(CH_2)_2SO_2NHCH_2Ph$.

Примеры C_{1-6} алкила для R^7 включают в себя метил, примеры C_{1-6} алкиларила для R^7 включают в себя бензил, а примеры для SO_2C_{1-6} алкила для R^7 включают в себя $SOCH_3$.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^1 и R^2 оба не представляли собой водород.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^1 представлял собой C_{3-8} циклоалкил, арил $_2$ CHCH $_2$ -, арил C_{1-6} алкил-, C_{1-8} алкил-, арил-, $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}алкил)_2-g$, тетрагидропиран-п-ил или тетрагидротиопиран-п-ил, где p является числом 3 или 4, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил-, водо-

род или $R^4R^5N-C_{1-6}$ алкил-, где NR^4R^5 вместе представляет собой пиперидинил или морфолинил.

Авторы изобретения также предпочитают, чтобы R^1 представлял собой C_{1-6} алкил- $CH(CH_2OH)$ -, 1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-ил, N-ацетилпиперидин-4-ил, 1S-гидроксиметил-2-фенилэтил, пиперидин-4-ил и 1-оксогексагидро-1.λ.4-тиопиран-4-ил.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^2 представлял собой $-C_{1-6}$ алкил-OH, $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ алкил-, $R^4R^5NC_{1-6}$ алкил-, где NR^4R^5 вместе представляет собой пиридинил, пиперидинил, морфолинил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил), арил C_{1-5} алкил $CH(CH_2OH)$ -, арил, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил-, тетрагидро-1,1-диоксидтиофен-3-ил, C_{3-8} циклоалкил, C_{1-6} алкил- $CH(CH_2OH)$ -, арил C_{1-6} алкил-, пирролидин-3-ил, пиперидин-3-ил, арил C_{1-6} алкил (например бензил), C_{3-8} циклоалкил, независимо замещенный одной или более чем одной (например 1, 2 или 3) группой $-(CH_2)_pR^6$, либо пиперидин-4-ил, в котором кольцевой атом азота возможно замещен C_{1-6} алкилом.

Авторы изобретения также предпочитают, чтобы R^2 представлял собой C_{1-8} алкил или $R^4R^5NC_{1-6}$ алкил-, где R^4 и R^5 независимо представляют собой водород или арил, либо R^4R^5N вместе представляет собой пирролидинил.

Когда R^3 представляет собой галоген, авторы изобретения предпочитают, чтобы он представлял собой бром или хлор, особенно бром.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^3 представлял собой метил, этил или n-пропил.

Авторы изобретения также предпочитают, чтобы R^3 представлял собой $-CH=NOH$ -, $-COOCH_3$ -, $-COOCH_2CH_3$ -, $-CH_2OH$ -, $-CH(OH)CH_3$ или галоген.

Более предпочтительно R^3 представляет собой метил, этил, n-пропил, $-CH_2OH$ -, $-CH(OH)CH_3$ -, $-CH=NOH$ или галоген.

Авторы изобретения в частности предпочитают, чтобы R^3 представлял собой метил, этил, $-CH_2OH$ или $-CH(OH)CH_3$, особенно метил, этил или $-CH_2OH$, в особенности этил или $-CH_2OH$, наиболее предпочтительно этил.

Авторы изобретения в частности предпочитают, чтобы R^4 и R^5 независимо представляли собой водород, C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-6} алкил-, либо NR^4R^5 вместе мог представлять собой пирролидинил, пиперидинил, морфолинил.

Авторы изобретения более конкретно предпочитают, чтобы R^4 и R^5 независимо представляли собой водород, C_{1-6} алкил или арил, либо NR^4R^5 вместе представлял собой пирролидинил, пиперидинил, морфолинил.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы r представлял собой 0. Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^6 представлял собой NH_2 .

Авторы изобретения предпочитают, чтобы q представляло собой 0 или 1, предпочтительно 0. Авторы изобретения предпочитают, чтобы Y представлял собой O. Авторы изобретения предпочитают, чтобы Z представлял собой $-COOCH_3$. Авторы изобретения предпочитают, чтобы группа $-(CH_2)_nY(CH_2)_mH$ представляла собой $-(CH_2)_{1-2}OH$. Авторы изобретения предпочитают, чтобы k представляло собой 0. Авторы изобретения предпочитают, чтобы u и v представляли собой 0. Авторы изобретения предпочитают, чтобы l представляло собой 1.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы a и b оба представляли собой 2. Авторы изобретения предпочитают, чтобы X представлял собой NR^7 , O, S или SO_2 , особенно O или S.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^7 представлял собой водород, C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкиларил или $-COCH_3$, в частности водород, бензил или $-COCH_3$, особенно водород.

Авторы изобретения предпочитают, чтобы R^3 представлял собой метил, этил или n-пропил, а R^7 представлял собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкиларил или $-COCH_3$.

Авторы изобретения особенно предпочитают, чтобы R^1 представлял собой C_{4-7} циклоалкил- (в частности циклопентил), Ph_2CHCH_2 -, $PhCH_2CH_2$ -, C_{4-7} алкил, в частности $-(CH_2)_2C(Me)_3$ или $-CH(Et)_2$, фенильную группу, замещенную как $-OH$, так и галогеновой группой (например фтором) (например 3-фтор-4-гидроксифенил), $-(CH_2)_2SO_2NHMe$, либо тетрагидропиран-n-ил или тетрагидротиопиран-n-ил, где n является числом 4.

Авторы изобретения также в частности предпочитают, чтобы R^1 представлял собой водород, 1S-гидроксиметил-2-метилпропил, 3-иодфенилметил, циклогексилэтил-, бензил, 1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-ил, N-ацетилпиперидин-4-ил, 1S-гидроксиметил-2-фенилэтил, пиперидин-4-ил и 1-оксогексагидро-1.λ.4-тиопиран-4-ил.

Наиболее предпочтительный R^1 представляет собой $-CH_2CHPh_2$ -, $-CH(Et)_2$ или фенилэтил.

Авторы изобретения особенно предпочитают, чтобы R^2 представлял собой $-C_{2-4}$ алкил-OH, $H_2NC(=NH)NHC_{2-4}$ алкил или $R^4R^5N-C_{2-4}$ алкил-, где NR^4R^5 вместе представляет собой пиридинил, пиперидинил, морфолинил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил).

Авторы изобретения особенно предпочитают, чтобы R^2 представлял собой 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил, пиридин-2-илэтил, 1S-гидроксиметил-2-фенилэтил, пиридин-2-ил-NH $(CH_2)_2$ -, 4-(H_2NSO_2)-фенилэтил, транс-4-аминоциклогексил, транс-4-(CH_3CONH)-циклогексил, пирролидин-3-ил, 3,4-диметоксифенилэтил, N-бензил-пирролидин-3-ил-, пирролидин-1-илэтил, аминоэтил или этил.

Авторы изобретения особенно предпочитают, чтобы R^2 представлял собой пиперидин-1-

илэтил, морфолин-1-илэтил, $-(\text{CH}_2)_2\text{OH}$, 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил, $\text{H}_2\text{NC}(=\text{NH})\text{NH}$ этил, пиридин-2-илэтил, 1S-гидрокси-метил-2-фенилэтил, пиридин-2-ил-NH $(\text{CH}_2)_2$ -, 4- (H_2NSO_2) фенилэтил, транс-4-аминоциклогексил, транс-4- (CH_3CONH) -циклогексил, пирролидин-3-ил, 3,4-диметоксифенилэтил, N-бензилпирролидин-3-ил-, пирролидин-1-илэтил, аминоэтил или этил.

Наиболее предпочтительный R^2 представляет собой пиперидин-1-илэтил или 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этил.

Наиболее предпочтительными соединениями формулы (I) являются (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-фенэтиламино-2-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-[3-(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

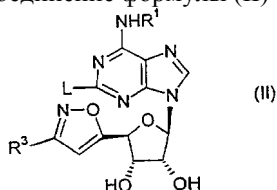
(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]-пурин-9-ил]-5-(3-гидрокси-метил-изоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

и их соли и сольваты.

На изображении формулы (I) указана абсолютная стереохимическая конфигурация. Когда боковые цепи содержат хиральные центры, изобретение распространяется на смеси энантиомеров (включая рацемические смеси) и диастереоизомеры, а также индивидуальные энантиомеры. Как правило, предпочтительно использовать соединение формулы (I) в форме очищенного единственного энантиомера.

Авторы изобретения также предлагают способ получения соединения формулы (I), при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (II)

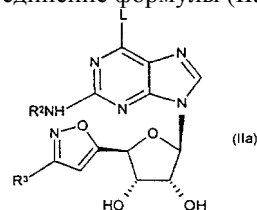


где L представляет собой уходящую группу, например галоген, в частности хлор, или его защищенное производное, с соединением формулы R^2NH_2 или его защищенным производным, с последующим удалением любой из за-

щитных групп, и, если желательно или необходимо, превращают соединение формулы (I) или его соль в другую его соль.

Реакцию данного способа, как правило, следует проводить при нагревании реагентов до температуры 50-150°C в присутствии инертного растворителя, такого как ДМСО. Соединение формулы (II), как правило, следует использовать в форме, в которой две гидроксильные группы защищены, например, ацетильными группами.

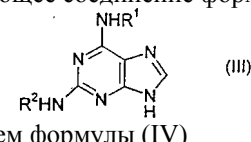
Авторы изобретения также предлагают способ получения соединений формулы (I), при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (IIIa)



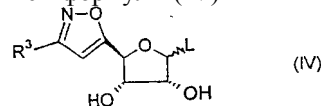
где L представляет собой уходящую группу, например галоген, в частности хлор, или его защищенное производное, с соединением формулы R^1NH_2 или его защищенным производным.

Эта реакция может быть проведена в условиях, аналогичных условиям, описанным выше для предыдущего способа.

Авторы изобретения также предлагают еще один способ получения соединения формулы (I), при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (III)



с соединением формулы (IV)



где L представляет собой уходящую группу, или его защищенным производным, с последующим удалением любой из защитных групп, и, если желательно или необходимо, превращают соединение формулы (I) или его соль в другую его соль.

В данном способе авторы изобретения предпочитают использовать соединение формулы (IV), когда 2- и 3-гидроксильные группы рибозы защищены, например ацетиллом. Уходящая группа L может представлять собой OH, но предпочтительно должна представлять собой C_{1-6} алкокси (например метокси или этокси), эфирную группировку (например ацетилокси или бензоилокси) или галоген. Предпочтительной группой L является ацетилокси. Реакционная смесь может быть образована путем объединения реагентов в инертном растворителе, таком как MeCN, в присутствии кислоты Льюиса (например ТМСТФС) и ДБУ.

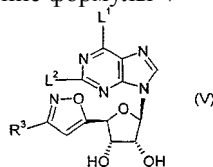
Примеры защитных групп и способов их удаления можно найти в T.W.Greene «Protective Groups in Organic Synthesis» (J. Wiley and Sons, 1991). Подходящие защитные группы гидроксила включают в себя алкил (например метил), ацеталь (например ацетонид) и ацил (например ацетил или бензоил), которые можно удалить путем гидролиза, и арилалкил (например бензил), который можно удалить путем каталитического гидрогенолиза. Подходящие защитные группы амина включают в себя сульфонил (например тозил), ацил (например бензильоксикарбонил или трет-бутоксикарбонил) и арилалкил (например бензил), которые можно удалить путем гидролиза или гидрогенолиза, где как подходит.

Подходящие соли соединений формулы (I) включают в себя физиологически приемлемые соли, такие как соли присоединения кислот, производные от неорганических или органических кислот, например гидрохлориды, гидробромиды, сульфаты, фосфаты, ацетаты, бензоаты, цитраты, сукцинаты, лактаты, тартраты, fumarаты, малеаты, 1-гидроксинатаноат, метансульфонат, и, если это подходит, соли неорганических оснований, такие как соли щелочных металлов, например натриевые соли. Другие соли соединений формулы (I) включают в себя соли, которые не являются физиологически приемлемыми, но могут быть полезны в получении соединений формулы (I) и их физиологически приемлемых солей. Примеры таких солей включают в себя трифторацетаты и формиаты.

Примеры подходящих сольватов соединений формулы (I) включают в себя гидраты.

Соли присоединения кислот соединений формулы (I) можно получить путем обработки свободного основания формулы (I) соответствующей кислотой.

Соединения формулы II можно получить способом, при котором подвергают взаимодействию соединение формулы V



где L^1 и L^2 независимо представляют собой уходящую группу, в частности галоген (например хлор), или его защищенное производное, с соединением формулы R^1NH_2 .

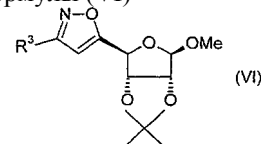
Данную реакцию предпочтительно проводить в присутствии основания, такого как аминное основание (например диизопропилэтиламин) в растворителе, таком как ДМФ или спирт (например изопропанол) при повышенной температуре (например $50^\circ C$).

Соединения формулы V можно получить способом, при котором подвергают взаимодействию соединение формулы (IV) с производным пурина, таким как дигалопурин, в частности 2,6-

дихлорпурин, в условиях, аналогичных условиям, описанным выше в способе (б).

Соединения формулы II также можно получить путем, аналогичным способу (б).

Соединения формулы (IV) или их защищенные производные можно получить из соединения формулы (VI)

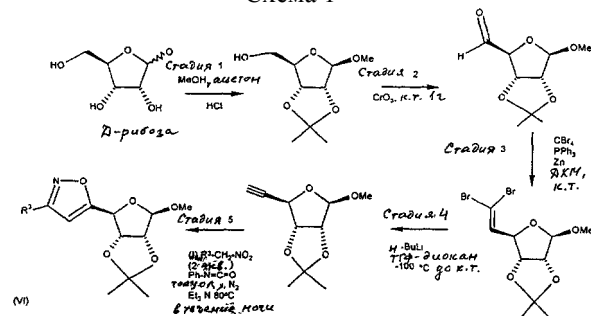


способом, при котором это соединение формулы (VI) обрабатывают трифторуксусной кислотой в воде, а затем уксусным ангидридом в растворителе, таком как пиридин, Et_3N , ДХМ или их комбинация.

Соединения формулы (IV), в которых L представляет собой галоген, можно получить из соответствующего 5-спирта или 5-эфира, такого как ацетат. Реакция, как правило, будет протекать при обработке безводной HCl или HBr. 5-Иодиды можно получить непосредственно при обработке триметилсилилиодидом, а 5-фториды можно получить при обработке ДАСТ. Инертный растворитель, например диэтиловый эфир, ДХМ, ТГФ или CCl_4 , как правило, будет подходящим.

Соединение формулы (VI) можно получить, следуя схеме 1.

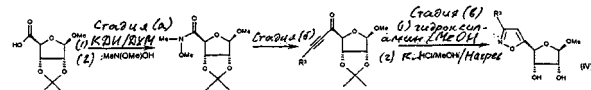
Схема 1



Общие условия для стадий 1-5 должны быть известны специалистам в данной области. Понятно также, что реагенты и условия, указанные на схеме 1, представляют собой примерные условия, и специалистам в данной области могут быть известны альтернативные реагенты и альтернативные условия для достижения того же химического превращения, в которое вовлечена модификация защитных групп. Например, на стадии 1 можно использовать альтернативный спирт, например C_{1-6} алкиловый спирт, с образованием иной уходящей группы C_{1-6} алкокси в соединениях формулы (VI).

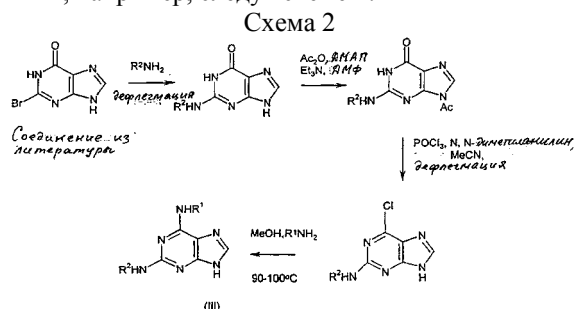
Некоторые соединения формулы (VI), в которых L представляет собой OMe, можно также получить, следуя схеме 1A:

Схема 1A

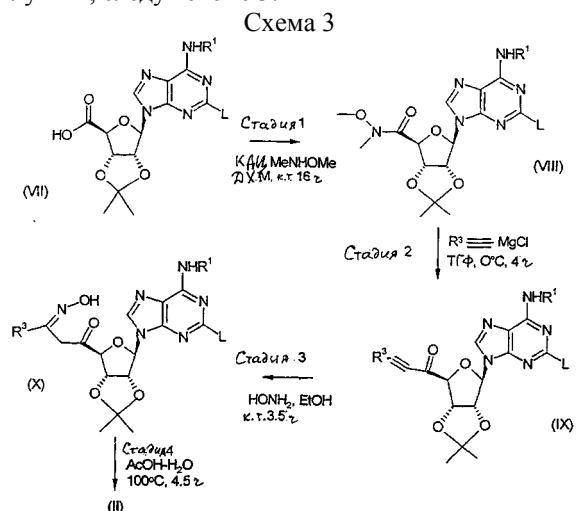


Когда R^3 представляет собой $-CH_2OH$, подходящие условия для стадии (б) включают в себя обработку подходящим литиевым реагентом, таким как $HBuLi/HС ССН_2ОТГФ$, а затем BF_3Et_2O в присутствии инертного растворителя, например ТГФ, при низких температурах (обычно $-78^\circ C$). Когда R^3 представляет собой алкил, в частности этил, превращение может быть осуществлено с использованием реактива Гриньяра, например $MgBrCC-CH_2CH_3$ в инертном растворителе, например ТГФ, с последующей обработкой.

Соединения формулы (III) можно получить, например, следуя схеме 2:



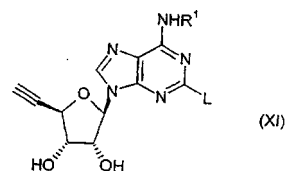
Соединения формулы (II) можно также получить, следуя схеме 3:



Предпочтительной уходящей группой L является галоген, особенно хлор. Общие условия для стадий 1-4 должны быть известны специалистам в данной области. Понятно также, что реагенты и условия, указанные на схеме 2, представляют собой примерные условия, и специалистам в данной области могут быть известны альтернативные реагенты и альтернативные условия для достижения того же химического превращения, в которое вовлечена модификация (или отсутствие) защитных групп.

Условия стадий 1-4 схемы 3 могут быть также подходящими для образования замещенного изоксазолильного кольца соединений формулы (IV), (V) и (VI).

Соединения формулы (II) можно также получить способом, при котором подвергают взаимодействию соединения формулы (XI)

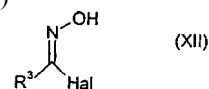


где L представляет собой уходящую группу, такую как галоген, особенно хлор, или его замещенное производное;

с нитрилоксидом, производным от соединения формулы $R_3CH_2NO_2$. Подходящие условия описаны выше для схемы 1, стадия 5. Авторы изобретения предпочитают использовать соединения формулы (XI) в виде производного, в котором обе гидроксигруппы защищены в виде ацетилового эфира.

Соединения формулы (XI) (особенно те, в которых L представляет собой хлор) можно получить из соответствующих дихлорпуриновых производных, которые, в свою очередь, можно получить из соединения, которое является продуктом схемы 1, стадия 4, используя общепринятые способы или способы, описанные здесь.

Соединения формулы (II) можно также получить способом, при котором соединения формулы (XI) или его защищенное производное подвергают взаимодействию с соединением формулы (XII)

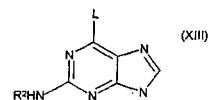


где Hal представляет собой галоген, например хлор или бром.

Эта реакция может быть проведена при объединении реагентов в присутствии слабого основания, например $NaHCO_3$ или триэтиламина, в присутствии системы полярных органических растворителей, такой как этилацетат/вода, или ДМФ.

Соединения формулы (II), в которых R^3 представляет собой $CH(OH)CH_3$, можно получить путем восстановления соответствующего метилкетона (используя традиционные реагенты, такие как $NaBH_4$). Соответствующий метилкетон можно получить из производного соединения формулы (XII), в котором R^3 представляет собой $COCH_3$.

Соединения формулы (IIa) можно получить путем взаимодействия соединения формулы (XIII)



с соединением формулы (IV) в условиях, аналогичных условиям, описанным для основного способа (б) выше.

Соединения формулы (XIII), в которых L представляет собой хлор, можно получить путем взаимодействия 2-бромксантина с R^2NH_2 , а затем с $POCl_3$. Производные соединений формулы (XIII), содержащие иную уходящую группу L, можно получить аналогичным способом.

Соединения формулы R^1NH_2 , R^2NH_2 и $R_3CH_2NO_2$ либо известны, либо их можно получить традиционными способами, которые известны *per se*.

Соединения формулы (VII) можно получить, следуя способам, описанным в Международной патентной заявке WO 94/17090.

Соединения формулы R^2 - - $MgCl$ можно получить традиционными способами, известными специалистам в данной области. Например, их можно получить путем взаимодействия метилмагнийхлорида с конечным ацетиленовым соединением при 0-25°C в ТГФ.

Соединения формулы (XII) либо известны, либо их можно получить традиционными способами, которые известны *per se*.

Как указано выше, некоторые промежуточные соединения могут быть использованы в защищенной форме, и примеры таких защитных групп и способов удаления защиты описаны в основном способе (г) выше.

Способность соединений формулы (I) ингибировать функции лейкоцитов можно продемонстрировать, например, по их способности ингибировать генерирование пероксида (O_2^-) из нейтрофилов, стимулированных хемоаттрактантами, такими как N-формилметионил-лейцил-фенилаланин (фМЛФ). Соответственно, соединения формулы (I) обладают потенциальной терапевтической пользой при обеспечении защиты от индуцированного лейкоцитами повреждения ткани при заболеваниях, где лейкоциты вовлечены в место воспаления.

Примеры болезненных состояний, при которых соединения по изобретению обладают потенциально полезными противовоспалительными эффектами, включают в себя заболевания дыхательных путей, такие как респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), бронхит (включая хронический бронхит), муковисцидоз, астма (в том числе аллерген-индуцированные астматические реакции), эмфизема, ринит и септический шок. Другие релевантные болезненные состояния включают в себя заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как кишечные воспалительные заболевания, включая воспалительное заболевание кишечника (например болезнь Крона или язвенный колит), гастрит, вызванный *Helicobacter pylori* и кишечные воспалительные заболевания, вторичные по отношению к воздействию облучения или воздействию аллергена, а также гастропатию, вызванную нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами. Кроме того, соединения по изобретению можно применять для лечения кожных заболеваний, таких как псориаз, аллергический дерматит и аллергические реакции, и заболеваний центральной нервной системы, которые имеют воспалительный компонент, например болезни Альцгеймера и рассеянного склероза.

Дополнительные примеры болезненных состояний, при которых соединения по изобретению обладают потенциально полезными эффектами, включают в себя сердечные состояния, такие как заболевание периферических сосудов, постишемическое реперфузионное повреждение и идиопатический гиперэозинофильческий синдром.

Соединения по изобретению, которые ингибируют функцию лейкоцитов, могут быть полезны в качестве иммуносупрессивных агентов и, следовательно, могут иметь применение при лечении аутоиммунных заболеваний, таких как ревматоидный артрит и диабет.

Соединения по изобретению могут быть полезны в ингибировании метастаза и могут способствовать заживлению раны.

Специалистам в данной области должно быть понятно, что здесь ссылка на лечение распространяется как на профилактику, так и на лечение установленных состояний.

Как упомянуто выше, соединения формулы (I) полезны в медицине или ветеринарии, в частности в качестве противовоспалительных агентов.

Таким образом, в следующем аспекте изобретения предложено соединение формулы (I) или его физиологически приемлемая соль или сольват для применения в медицине или ветеринарии, в частности при лечении пациентов с воспалительными состояниями, которые подвержены индуцированному лейкоцитами повреждению ткани.

Согласно другому аспекту изобретения предложено применение соединения формулы (I) или его физиологически приемлемой соли или сольвата для производства лекарства для лечения пациентов с воспалительными состояниями, которые подвержены индуцированному лейкоцитами повреждению ткани.

В следующем или альтернативном аспекте предложен способ лечения субъекта человека или животного с воспалительным состоянием, который подвержен индуцированному лейкоцитами повреждению ткани, при котором указанному субъекту человека или животного вводят эффективное количество соединения формулы (I) или его физиологически приемлемой соли или сольвата.

Соединения по изобретению могут быть приготовлены в виде препаратов для введения любым удобным путем, и поэтому в объем изобретения входят фармацевтические композиции для применения в противовоспалительной терапии, содержащие соединение формулы (I) или его физиологически приемлемую соль или сольват, при желании вместе с одним или более чем одним физиологически приемлемым носителем или эксципиентом.

Предложен также способ получения такого фармацевтического препарата, при котором смешивают данные ингредиенты.

Соединения по изобретению могут быть приготовлены, например, в виде препарата для перорального, трансбуккального, парентерального, местного или ректального введения, предпочтительно для парентерального или местного (например посредством аэрозоля) введения. Наиболее предпочтительным является путь местного введения в легкое (например посредством аэрозоля или сухой порошкообразной композиции).

Таблетки и капсулы для перорального введения могут содержать традиционные эксципиенты, такие как связывающие агенты, например сироп, аравийская камедь, желатин, сорбит, тракант, растительный клей из крахмала, целлюлоза или поливинилпирролидон; наполнители, например лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, сахар, кукурузный крахмал, фосфат кальция или сорбит; смазывающие агенты, например стеарат магния, стеариновая кислота, тальк, полиэтиленгликоль или силикагель; разрыхлители, например картофельный крахмал, кроскармеллозанатрий или крахмальный гликолят натрия; или увлажняющие агенты, такие как лаурилсульфат натрия. Таблетки могут быть покрыты оболочкой согласно способам, хорошо известным в данной области. Пероральные жидкие препараты могут быть в форме, например, водных или масляных суспензий, растворов, эмульсий, сиропов или эликсиров, или могут быть представлены в виде сухого продукта для разведения водой или другим подходящим носителем перед употреблением. Такие жидкие препараты могут содержать традиционные добавки, такие как суспендирующие агенты, например сироп сорбита, метилцеллюлозу, сироп глюкоза/сахар, желатин, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гель стеарата алюминия или гидрогенированные пищевые жиры; эмульгирующие агенты, например лецитин, сорбитана моноолеат или аравийскую камедь; неводные носители (которые могут включать в себя пищевые масла), например миндальное масло, фракционированное кокосовое масло, эфирные масла, пропиленгликоль или этиловый спирт; или консерванты, например метил- или пропил-п-гидроксibenзоаты или сорбиновую кислоту. Эти препараты могут также содержать буферные соли, корригенты, красящие и/или подслащивающие агенты (например маннит), где как подходит.

Для трансбуккального введения эти композиции могут принимать форму таблеток или лепешек, приготовленных традиционным способом.

Соединения могут быть приготовлены также в виде суппозиторий, например содержащих традиционные суппозиторные основы, такие как масло какао или другие глицериды.

Соединения по изобретению могут быть приготовлены также в виде препаратов для парентерального введения посредством болюсной

инъекции или непрерывной инфузии, и они могут быть представлены в стандартной лекарственной форме, например в виде ампул, флаконов, инфузий малого объема или предварительно наполненных шприцов, либо в мультидозовых контейнерах с добавленным консервантом. Композиции могут принимать такие формы, как растворы, суспензии или эмульсии в водных или неводных носителях, а также могут содержать агенты для включения в препараты, такие как антиоксиданты, буферы, противомикробные агенты и/или агенты, регулирующие тонус. Альтернативно, активный ингредиент может быть в форме порошка для разведения подходящим носителем, например стерильной, апиrogenной водой, перед использованием. Сухой твердый препарат можно приготовить путем заполнения индивидуальных стерильных контейнеров стерильным порошком в асептических условиях, либо путем заполнения стерильным раствором каждого контейнера в асептических условиях и лиофилизации.

В термин «местное введение», используемый здесь, авторы изобретения включают введение путем инсuffляции или ингаляции. Примеры различных типов препарата для местного введения включают в себя мази, кремы, лосьоны, порошки, пессарии, спреи, аэрозоли, капсулы или картриджи для использования в ингаляторе или инсuffляторе, растворы для распыления или капли (например глазные капли или капли в нос).

Мази и кремы могут, например, быть приготовлены с использованием водной или масляной основы с добавлением подходящих загустителей и/или гелеобразующих агентов и/или растворителей. Такие основы, таким образом, могут включать в себя воду и/или масло, такое как жидкий парафин или растительное масло, такое как арахисовое масло или касторовое масло, либо растворитель, такой как полиэтиленгликоль. Загустители, которые можно использовать, включают в себя мягкий парафин, стеарат алюминия, цетостеариловый спирт, полиэтиленгликоли, микрокристаллический воск и пчелиный воск.

Лосьоны могут быть приготовлены на водной или масляной основе, и, как правило, они будут также содержать один или более чем один эмульгирующий агент, стабилизирующий агент, диспергирующий агент, суспендирующий агент или загуститель.

Порошки для наружного применения можно изготовлены с использованием любой подходящей порошковой основы, например талька, лактозы или крахмала. Капли могут быть приготовлены на водной или неводной основе, содержащей также один или более чем один диспергирующий агент, солибилизирующий агент или суспендирующий агент.

Композиции спрея могут быть приготовлены, например, в виде водных растворов или

суспензий, либо в виде аэрозолей, подаваемых из упаковок под давлением, с использованием подходящего пропеллента, например дихлордифторметана, трихлорфторметана, дихлортетрафторэтана, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропана, 1,1,1,2-тетрафторэтана, диоксида углерода или другого подходящего газа.

Интраназальные спреи могут быть приготовлены с использованием водных или неводных носителей с добавлением агентов, таких как загустители, буферные соли, либо кислота или щелочь для регулирования pH, агенты, регулирующие изотоничность, или антиоксиданты.

Капсулы или картриджи, например из желатина, или блистеры, например из ламинированной алюминиевой фольги для использования в ингаляторе или инсуффляторе могут быть приготовлены в виде препаратов, содержащих порошкообразную смесь соединения по изобретению и подходящей порошковой основы, такой как лактоза или крахмал.

Растворы для ингаляции с помощью распылителя могут быть приготовлены с использованием водного носителя с добавлением агентов, таких как кислота или щелочь, буферные соли, агенты, регулирующие изотоничность, или противомикробные агенты. Они могут быть стерилизованы фильтрацией или нагреванием в автоклаве, либо представлены в виде нестерильного продукта.

Фармацевтические композиции по изобретению можно также применять в сочетании с другими терапевтическими агентами, например с противовоспалительными агентами (такими как кортикостероиды (например флутиказона пропionate, беклометазона дипропионат, мометазона фураат, триамцинолона ацетонид или будесонид) или НСПВЛС (например натрия хромогликат)) или с бета-адренергическими агентами (такими как сальметерол, сальбутамол, формотерол, фенотерол или тербуталин и их соли), либо с противомикробными агентами (например антибиотиками, противовирусными средствами).

Таким образом, в следующем аспекте изобретения предложена комбинация, содержащая соединение формулы (I) или его физиологически приемлемую соль или сольват вместе с другим терапевтически активным агентом, например противовоспалительным агентом, таким как кортикостероид или НСПВЛС.

Комбинация, на которую ссылаются выше, может быть удобно представлена для использования в форме фармацевтического препарата, и, таким образом, фармацевтические препараты, содержащие комбинацию, как она определена выше, вместе с ее фармацевтически приемлемым носителем, представляют собой следующий аспект изобретения.

Индивидуальные компоненты таких комбинаций можно вводить либо последовательно, либо одновременно по отдельности или в ком-

бинированных фармацевтических препаратах. Подходящие дозы известных терапевтических агентов легко будут определены специалистами в данной области.

Соединения по изобретению можно удобно вводить в количествах например от 0,01 до 500 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,01 до 100 мг/кг массы тела, от 1 до 4 раз в сутки. Точная доза будет, конечно, зависеть от возраста и состояния пациента и от конкретного выбранного пути введения.

Некоторые промежуточные соединения, описанные здесь, являются новыми, и они также предложены в качестве аспекта изобретения.

Соединения по изобретению имеют преимущество в том, что они могут быть более эффективными, проявлять более высокую избирательность, обладать меньшими побочными эффектами, иметь более длительную продолжительность действия, быть более биодоступными при предпочтительном пути введения, проявлять меньшую системную активность при введении посредством ингаляции или обладать другими более желательными свойствами по сравнению с подобными известными соединениями.

В частности, соединения по изобретению имеют преимущество в том, что они могут проявлять более высокую избирательность к подтипу 2a рецептора аденозина, чем к другим подтипам рецептора аденозина (особенно A1 и A3 подтипам рецептора), чем известные до настоящего времени соединения.

Соединения по изобретению могут быть испытаны на биологическую активность *in vitro* и *in vivo* в соответствии со следующими методами скрининга:

(1) Агонистическая активность по отношению к подтипам рецепторов аденозина 2a, 1 и 3.

Агонистическую избирательность соединений по сравнению с другими человеческими рецепторами аденозина определяют, используя клетки яичника китайского хомячка (СНО), трансфицированные геном соответствующего человеческого рецептора аденозина, следуя способу на основе способа Castanton и Spevak, 1994. Клетки СНО также трансфицируют геном секретрируемой плацентарной щелочной фосфатазы (СПЩФ) под промотором элементов циклоАМФ ответа (Wood, 1995). Эффект тестируемых соединений можно определить по их воздействиям на базальные уровни цАМФ (A2a) или на усиленную форсколином цАМФ (A1 и A3), что отражается на изменениях в уровнях СПЩФ. Значения EC₅₀ для соединений можно затем определить как отношение к значениям EC₅₀ не избирательного агониста N-этилкарбоксамидаденозина (NЭКА).

(2) Антиген-индуцированная аккумуляция нейтрофилов в легких у сенсibilизированных морских свинок.

Морским свинкам, сенсibilизированным овальбумином, вводят дозу мепирамина (1 мг/кг в.б.) для защиты от анафилактического бронхоспазма. Затем дают соединение по изобретению ингаляционным путем (30 мин вдыхания аэрозоля соединения) непосредственно перед овальбуминовой провокацией (30 мин вдыхания аэрозоля, образованного из 50 мкг/мл раствора овальбумина). Через двадцать четыре часа после провокации морских свинок убивают и проводят лаваж легких. Затем для жидкости бронхоальвеолярного лаважа получают общий и дифференциальный счет лейкоцитов и определяют дозу тестируемого соединения, дающую 50% снижение аккумуляции эозинофилов (ED₅₀) (Sanjar et al. 1992). Ссылки:

- Asako H, Wolf RE, Granger DN (1993) *Gastroenterology* 104, pp. 31-37;
 Burkey TH, Webster RO (1993) *Biochem. Biophys. Acta* 1175, pp. 312-318;
 Castanon MJ, Spevak W (1994) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 198, pp. 626-631;
 Cronstein BN, Kramer SB, Weissmann G, Hirschhorn R (1983) *Trans. Assoc. Am. PhysiClans* 96, pp. 384-91;
 Cronstein BN, Kramer SB, Rosenstein ED, Weissmann G, Hirschhorn R (1985), *Ann N.Y. Acad. Sci.* 451, pp. 291-301;
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E (1993) *J. Clin. Invest.* 92, pp. 2675-82;
 Cronstein BN, Naime D, Ostad E (1994) *adv. Exp. Med. Biol.*, 370, pp. 411-6;
 Cronstein BN (1994) *J. Appl. Physiol.* 76, pp. 5-13;
 Dianzani C, Brunelleschi S, Viano I, Fantozzi R (1994) *Eur. J. Pharmacol.* 263, pp. 223-226;
 Elliot KRF, Leonard EJ (1989) *FEBS Letters* 254, pp. 94-98;
 Green PG, Basbaum AI, Helms C, Levine JD (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* 88, pp. 4162-4165;
 Hirschorn R (1993) *Pediatr. Res.* 33, pp. S35-41;
 Kohno Y, Xiao-duo J, Mawhorter SD, Koshiba M, Jacobson KA (1996) *Blood* 88, pp. 3569-3574;
 Peachell PT, Lichtenstein LM, Schleimer RP (1989) *Biochem. Pharmacol* 38, pp. 1717-1725;
 Richter J (1992) *J. Leukocyte Biol.* 51, pp. 270-275;
 Rosengren S, Bong GW, Firestein GS (1995) *J. Immunol.* 154, pp. 5444-5451;
 Sanjar S, McCabe PJ, Fattan D, Humbles AA, Pole SM (1992) *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A40;
 Skubitz KM, Wickman NW, Hammerschmidt DE (1988) *Blood* 72, pp. 29-33;
 Van Schaik EA, Jacobson KA, Kim HO, Ijzerman AP, Danhof M 9 (1996) *Eur. J. Pharmacol.* 308, pp. 311-314;
 Wood KV (1995) *Curr. Opin. Biotechnol.* 6, pp. 50-58.
 Изобретение иллюстрируется следующими примерами.

Примеры

Общие экспериментальные детали

Если продукты очищали колоночной хроматографией, «флэш-диоксид кремния» означает силикагель для хроматографии, от 0,040 до 0,063 мм меш (например Merck Art. 9385), где элюирование колонки ускоряли, применяя давление азота до 5 фунт/кв.дюйм (34,47380 кПа). «Biotage» означает использование системы Biotage Flash 40, использующей предварительно нормальнофазные упакованные силикагелем колонки, где элюирование колонки ускоряли, применяя давление азота до 20 фунт/кв.дюйм (137,89520 кПа).

Если использовали тонкослойную хроматографию (ТСХ), то она относится к ТСХ на силикагеле с использованием силикагелевой пластинки 60 F₂₅₄ 5 x 10 см (например Merck Art. 5719).

Если продукты очищали препаративной ВЭЖХ, то ее осуществляли на колонке с обратной фазой C18 (1" Dунатах), элюируя градиентом ацетонитрила (содержащего 0,1% трифторуксусной кислоты) в воде (содержащей 0,1% трифторуксусной кислоты), и соединения выделяли в виде их солей трифторацетатов, если не указано иначе.

Стандартная автоматизированная препаративная колонка ВЭЖХ, условия и элюент

Автоматизированную препаративную высокоэффективную жидкостную хроматографию (автопреп. ВЭЖХ) проводили, используя колонку Supelco ABZ+ 5 мкм 100 мм x 22 мм внутренний диаметр, элюируемую смесью растворителей, состоящей из 1) 0,1% муравьиной кислоты в воде и 2) 0,05% муравьиной кислоты в ацетонитриле, причем элюент выражали в виде процента (2) в смеси растворителей, при скорости потока 4 мл в минуту. Если не указано иначе, элюент использовали в виде градиента 5-95% за период 20 мин.

Система ЖХ/МС

Использовали системы жидкостной хроматографии - масс-спектропии (ЖХ/МС):

Система ЖХ/МС А - колонка А Supelco ABZ+ 3,3 см x 4,6 мм внутренний диаметр, элюирование растворителями: А - 0,05% об./об. муравьиная кислота + 0,077% мас./об. ацетат аммония в воде и Б - 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% об./об. муравьиная кислота. Использовали следующий протокол градиента: 100% А в течение 0,7 мин; смеси А+Б, профиль градиента 0-100% Б за период 3,5 мин; выдерживали при 100% Б в течение 3,5 мин; возвращались к 0% Б за период 0,3 мин. Применяли положительную и отрицательную электрораспылительную ионизацию.

Система ЖХ/МС Б - колонка А Supelco ABZ+ 5 см x 2,1 мм внутренний диаметр, элюирование растворителями: А - 0,1% об./об. муравьиная кислота + 0,077% мас./об. ацетат аммония в воде и Б - 95:5 ацетонитрил:вода +

0,05% об./об. муравьиная кислота. Использовали следующий протокол градиента: 0-100% Б за период 3,5 мин; выдерживали при 100% Б в течение 1,50 мин; возвращались к 0% Б за период 0,50 мин. Применяли положительную и отрицательную электрораспылительную ионизацию.

Система ЖХ/МС В - колонка А Supelco ABZ+ 3,3 см x 4,6 мм внутренний диаметр, элюирование растворителями: А - 0,1% об./об. муравьиная кислота + 10 ммоль ацетат аммония в воде и Б - 95:5 ацетонитрил:вода + 0,05% об./об. муравьиная кислота. Использовали следующий протокол градиента: 100% А в течение 0,7 мин; смеси А+Б, профиль градиента 0-100% Б за период 3,7 мин; выдерживали при 100% Б в течение 0,9 мин; возвращались к 0% Б за период 0,2 мин. Применяли положительную и отрицательную электрораспылительную ионизацию.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1. 3-Этил-5-(6R-метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)изоксазол.

К перемешиваемой смеси 4R-этинил-6R-метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксола [соединение, известное в литературе; ссылка *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 1181-1189] (0,271 г; 1,37 ммоль) и фенилцианата (0,328 мл; 3,01 ммоль) в сухом толуоле (1,5 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли смесь 1-нитропропана (0,134 мл; 1,51 ммоль) и триэтиламина (0,038 мл; 0,27 ммоль) в сухом толуоле (1 мл) в течение 5 мин. Осадок медленно образовывался в процессе добавления. Полученную смесь нагревали при 73-82°C в течение 18 ч. Охлажденную реакционную смесь фильтровали через 3 дюйма (7,5 см) силикагеля, хорошо промывали эфиром, а затем смесью 40% этилацетата - циклогексан. Удалением растворителя в вакууме получали светло-коричневое твердое вещество (0,487 г), которое подвергали колоночной флэш-хроматографии (смесью 20%, 25%, затем 30% этилацетата - циклогексан) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде прозрачного масла (0,329 г). ТСХ (40% этилацетата - циклогексан, визуализировали в кювете с парами иода) $R_f = 0,49$. Промежуточное соединение 2

Промежуточное соединение 2a. Уксусной кислоты 4R,5S-диацетокси-2S-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 2b. Уксусной кислоты 4R,5R-диацетокси-2S-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Раствор промежуточного соединения 1 (0,355 г; 1,32 ммоль) в смеси трифторуксусной кислоты (5 мл) и воды (0,05 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 27 ч, а затем выпаривали в вакууме. Получали азеотропную смесь остатка с толуолом (3x) и растворяли в сухом дихлорметане (10 мл) в атмосфере азота, а затем охлаждали до 0°C. Добавляли 4-(N,N-диметиламино)пиридин (0,048 г;

0,4 ммоль), триэтиламин (8,3 мл; 60 ммоль), а затем уксусный ангидрид (2,49 мл; 26,4 ммоль). Смесь перемешивали при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. Полученную смесь выпаривали в вакууме до коричневой жидкости (1,34 г). Колоночной флэш-хроматографией (20%, 30%, затем 40% этилацетата - циклогексан) получали промежуточное соединение 2a (0,192 г) в виде светло-коричневого масла, ТСХ (40% этилацетата - циклогексан, визуализировали окрашивающим реагентом молибдатом аммония) $R_f = 0,28$, и промежуточное соединение 2b (0,16 г) в виде светло-коричневого масла, ТСХ (40% этилацетата - циклогексан, визуализировали окрашивающим реагентом молибдатом аммония) $R_f = 0,22$.

Промежуточное соединение 3. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлор-пурин-9-ил)-5S-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

К смеси промежуточного соединения 2a и промежуточного соединения 2b (0,909 г; 2,67 ммоль) в сухом ацетонитриле (5 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли 2,6-дихлорпурин (0,779 г; 4,0 ммоль), ДБУ (0,692 мл; 4,53 ммоль), а затем триметилсилилтрифлат (0,99 мл; 5,06 ммоль). Эту реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч, гасили насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (30 мл). Экстракцией этилацетатом (3x40 мл) получали коричневую жидкость (3,54 г). Очисткой колоночной флэш-хроматографией (40%, затем 50% этилацетата - циклогексан) получали соединение, указанное в заголовке, в виде кремово-белой пены (0,798 г). ТСХ (60% этилацетата - циклогексан, визуализировали окрашивающим реагентом молибдатом аммония или под УФ лампой) $R_f = 0,25$.

Промежуточное соединение 4. (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметил(тетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол)4-карбоновой кислоты метокси-метиламид.

К перемешиваемому раствору (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (полученной путем выполнения способа получения 4 в Международной патентной заявке WO 94/17090) (6,015 г; 11,23 ммоль) в сухом дихлорметане (30 мл) в атмосфере азота добавляли карбонилдиимидазол (2,37 г; 14,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Добавляли дихлорметановый раствор N,O-диметилгидроксиламина (25,8 ммоль; получен путем подщелачивания 10 мл водного раствора 2,57 г соответствующего гидрохлорида при 0°C водным гидроксидом натрия с последующей экстракцией 3x5 мл дихлорметана и сушкой над сульфатом натрия). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч, гасили водной лимон-

ной кислотой (10% мас./об., 40 мл). Органический раствор отделяли, промывали водным бикарбонатом натрия (8% мас./об., 40 мл), высушивали (сульфат натрия) и фильтровали. Удалением растворителя в вакууме получали соединение, указанное в заголовке, в виде кремово-белой пены (6,66 г). ТСХ (100% этилацетат, визуализировали под УФ лампой) $R_f = 0,51$.

Промежуточное соединение 5. 1-{6R-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил}-пент-2-ин-1-он.

Тетрагидрофурановый раствор хлористого магния этилацетила получали путем перемешивания смеси этилацетила (примерно 10 мл) и метилмагния хлорида (3M в тетрагидрофуране, 8,7 мл; 26 ммоль) в атмосфере азота при температуре от 0°C до комнатной температуры в течение ночи. К этой полученной серой желатинообразной смеси, охлажденной до 0°C, в атмосфере азота добавляли раствор промежуточного соединения 4 (5,012 г; 8,66 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (40 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 ч, гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (50 мл). Эту полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3x50 мл), высушивали над сульфатом магния и выпаривали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде кремово-белой пены (4,91 г). ТСХ (7:3 этилацетат : циклогексан, визуализировали под УФ лампой) $R_f = 0,54$.

Промежуточное соединение 6. 1-{6R-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил}пентан-1,3-диола 3-оксим.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 5 (0,116 г; 0,203 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при комнатной температуре добавляли водный раствор гидроксилamina (50% мас./мас. в воде, 0,019 мл, 0,304 ммоль). После перемешивания в течение 19 ч смесь выпаривали в вакууме. Полученный остаток распределяли в соляной кислоте (0,1M; 5 мл) и этилацетате (10 мл). Водный раствор экстрагировали этилацетатом (2x5 мл). Объединенные этилацетатные экстракты высушивали над сульфатом магния и выпаривали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде смолистого твердого вещества (0,121 г). ЖХ/МС система А $R_t = 4,78$ мин, m/z 605 (MH^+ для $C_{31}H_{33}^{35}CIN_6O_5$).

Промежуточное соединение 7. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол.

Раствор промежуточного соединения 6 (0,12 г; 0,199 ммоль) в смеси уксусной кислоты (8 мл) и воды (1 мл) нагревали при 100°C в течение 4,5 ч.

Охлажденную реакционную смесь выпаривали в вакууме с получением коричневого

смолистого остатка. Очисткой колоночной флэш-хроматографией (50%, затем 70% этилацетата - циклогексан) получали соединение, указанное в заголовке, в виде прозрачного смолистого твердого вещества (0,073 г). ТСХ (100% этилацетат, визуализировали под УФ лампой) $R_f = 0,43$.

Промежуточное соединение 8. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 3 (0,518 г; 1,10 ммоль), диизопропилэтиламин (0,29 мл; 1,65 ммоль) и 1-этилпропиламин (0,14 мл; 1,21 ммоль) перемешивали в изопропанолу при 50°C в течение 21 ч. Растворитель удаляли в вакууме, оставляя соединение, указанное в заголовке, в виде коричневой смолы (0,528 г). ТСХ SiO_2 (циклогексан, этилацетат, 1:1) $R_f = 0,19$.

Промежуточное соединение 9. 2-Хлор-N-(1-этилпропил)аденозин.

Смесь 2,6-дихлор-9-(2,3,5-три-О-ацетил-β-D-рибофуранозил)-9Н-пурина** (10,1 г; 22,6 мМ), изопропанола (300 мл), K_2CO_3 (5 г) и 1-этилпропиламина (2,17 г; 24,84 мМ) перемешивали при 20°C в течение 24 ч. Эту реакционную смесь нагревали при 54°C в течение 73 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли воду (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3x80 мл), объединенные экстракты высушивали ($MgSO_4$) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде кремово-светло-коричневой пены (9,44 г). ЖХ/МС система А $R_t = 2,66$ мин, $m/z = 372$ MH^+ . ** M.J. Robins and B. Uznanski, *Canad. J. Chem.*, 1981, 59(17), 2608.

Промежуточное соединение 10. {6R-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидро-(3aR,6aR)-фууро[3,4-d][1,3]диоксол-4R-ил}метанол.

Промежуточное соединение 9 (9,300 г; 22,6 ммоль), 2,2-диметоксипропан (35 мл) и паратолуолсульфоновую кислоту (8,100 г) в ацетоне (250 мл) перемешивали при 20°C в течение 22 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли этилацетат (200 мл), промывали водным насыщенным $NaHCO_3$ (3x70 мл). Объединенные органические вещества экстрагировали этилацетатом (50 мл), и эти объединенные органические вещества высушивали ($MgSO_4$), и растворитель удаляли в вакууме. Очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии на диоксиде кремния, элюируя 50, 60 и 70% этилацетатом в циклогексане, получали соединение, указанное в заголовке, в виде белой пены (5,67 г). ТСХ SiO_2 (50% этилацетат в циклогексане) $R_f = 0,17$.

Промежуточное соединение 11. (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидрофууро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновая кислота.

К энергично перемешиваемому раствору промежуточного соединения 10 (2,02 г; 4,9 ммоль) в смеси этилацетата (76 мл) и насыщен-

ного водного NaHCO_3 (51 мл) при 0°C (предварительно охлажденному в течение 30 мин), содержащему KBr (0,059 г) и TEMPO (0,004 г), в течение 10 мин по каплям добавляли раствор, свежеприготовленный из NaHCO_3 (0,156 г), водного NaOCl (2,7 мл; 13% активного хлора) и воды (примерно 0,5 мл). Через 30 мин и через 2 ч добавляли еще реагенты (некоторые количества KBr , TEMPO , NaHCO_3 и NaOCl в H_2O). Реакционную смесь наливали на смесь воды (100 мл) и этилацетата (50 мл), содержащую Na_2SO_3 (10 г). Водный основной слой охлаждали до 0°C , подкисляли до pH 2 и экстрагировали этилацетатом (2x100 мл), и объединенные экстракты высушивали (MgSO_4). Первоначальный органический слой отделяли и промывали водой (2x100 мл). Полученную водную промывку подкисляли до pH 3, экстрагировали этилацетатом (2x50 мл), и объединенные экстракты высушивали (MgSO_4). Объединенные высушенные органические экстракты выпаривали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белой пены (1,309 г). ЖХ/МС система $B R_t = 3,25$ мин, $m/z = 426$ МН⁺.

Промежуточное соединение 12. (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты метокси-метиламид.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 11 (0,700 г; 1,65 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 20°C в атмосфере азота добавляли карбонилдиимидазол (0,348 г; 2,15 ммоль). Через 2 ч добавляли N,O-диметил-гидроксиламин (3,8 ммоль; полученный путем экстракции водного раствора соответствующего гидрохлорида, подщелаченного водным 2n. гидроксидом натрия, дихлорметаном (3x1,5 мл), высушенный над Na_2SO_4) в дихлорметане (4,5 мл + 0,5 мл промывки). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 суток. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (40 мл), промывали водной лимонной кислотой (40 мл, 10% мас./об.), насыщенным водным NaHCO_3 (40 мл), высушивали (MgSO_4), и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белой пены (0,624 г). ТСХ SiO_2 (чистый этилацетат, визуализировали УФ светом) $R_f = 0,40$.

Промежуточное соединение 13. 1-{6R-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фурано[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил} пент-2-ин-1-он.

Метилмагния хлорид (1,9 мл; 5,69 ммоль; 3 молярный в ТГФ) добавляли к избытку этилацетилена (примерно 3 мл), конденсированного в колбу, содержащую сухой ТГФ (1 мл) при -78°C в атмосфере азота. Этой смеси давали нагреться до 0°C и перемешивали в течение 6 ч. К этой реакционной смеси при 0°C канюлировали промежуточное соединение 12 (0,533 г; 1,14 ммоль) в сухом ТГФ (6 мл). Через 1 ч при 0°C добавля-

ли насыщенный водный хлорид аммония (10 мл), экстрагировали этилацетатом (3x10 мл), высушивали (MgSO_4), и растворитель удаляли в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневой смолы (0,577 г). ТСХ SiO_2 (50% этилацетат в циклогексане, визуализировали УФ светом) $R_f = 0,33$. Промежуточное соединение 14: (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1-этил-пропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол.

Смесь промежуточного соединения 13 (0,577 г; 1,25 ммоль) и гидроксиламина (50% мас./мас. в H_2O ; 0,13 мл; 1,88 ммоль) в этаноле (3 мл) перемешивали при 20°C в течение 6 ч и оставляли стоять при 20°C в течение 3 суток. Растворитель удаляли в вакууме и заменяли уксусной кислотой (24 мл) и водой (3 мл), и нагревали до флегмообразования в течение 2 ч, а затем при 100°C в течение 3 ч. Охлажденную реакционную смесь выпаривали до сухости и подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x). Очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемом 50, 60 и 70% этилацетатом в циклогексане, получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневой смолы (0,413 г). ТСХ SiO_2 (чистый этилацетат, визуализировали УФ светом) $R_f = 0,44$.

Промежуточное соединение 15a и 15b. Уксусной кислоты 2S,4R-диацетокси-5R-этинилтетрагидрофуран-3R-иловый эфир (промежуточное соединение 15a) и уксусной кислоты 2R,4R-диацетокси-5R-этинилтетрагидрофуран-3R-иловый эфир (промежуточное соединение 15b).

4R-Этинил-6R-метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aR,6aR)-фурано[3,4-d][1,3]диоксол [соединение, известное в литературе; ссылка *Helv. Chim. Acta* 1980, 63, 1181-1189] (0,104 г; 0,53 ммоль) перемешивали в смеси воды (0,2 мл) и трифторуксусной кислоты (1,8 мл) в течение 1 ч при комнатной температуре. Удалением летучих веществ в вакууме получали остаток. Этот остаток перемешивали с уксусным ангидридом (0,5 мл; 5,25 ммоль), триэтиламино (1,65 мл; 11,8 ммоль) и 4-диметиламинопиридином (0,019 г; 0,16 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) при комнатной температуре в течение 19,5 ч. Смесь выпаривали в вакууме, а затем подвергали азеотропной перегонке с толуолом (2x). Полученный темно-коричневый остаток подвергали хроматографии на колонке с SiO_2 и элюировали смесью 20%, а затем 30% EtOAc - циклогексан с получением промежуточного соединения 15a в виде прозрачной смолы (0,039 г): ТСХ (50% EtOAc - циклогексан, визуализировали окрашивающим раствором молибдата аммония) $R_f = 0,43$, и промежуточного соединения 15b в виде прозрачной смолы (0,038 г), которая затвердела с образованием восковых игл при стоянии при комнатной температуре: ТСХ (50% EtOAc -

циклогексан, визуализировали окрашивающим раствором молибдата аммония) $R_f = 0,36$.

Промежуточное соединение 16. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-5R-этинилтетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Смесь промежуточного соединения 15а и 15б (0,098 г; 0,36 ммоль), 2,6-дихлорпурина (0,106 г; 0,55 ммоль) и ДБУ (0,094 мл; 0,62 ммоль) в ацетонитриле (0,7 мл) в атмосфере N_2 охлаждали до $0^\circ C$. По каплям добавляли триметилсилилтрифлат (0,135 мл; 0,69 ммоль). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 18,5 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл), экстрагировали $EtOAc$ (3x5 мл), высушивали ($MgSO_4$) и выпаривали. Полученный коричневый остаток подвергали колоночной флэш-хроматографии ($SiO_2/50\% EtOAc$ - циклогексан) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,096 г). ТСХ (50% $EtOAc$ - циклогексан, визуализировали окрашивающим раствором молибдата аммония) $R_f = 0,25$.

Промежуточное соединение 17. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5R-этинилтетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Смесь промежуточного соединения 16 (1,111 г; 2,78 ммоль), 1-этилпропиламина (0,34 мл; 2,92 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,534 мл; 3,06 ммоль) в ДМФ (10 мл) нагревали при $50^\circ C$ в течение 17,5 ч. Большую часть ДМФ удаляли выпариванием на роторном испарителе в вакууме. Полученный остаток разбавляли насыщенным водным $NaHCO_3$ (30 мл). Экстракцией $EtOAc$ (50 мл, затем 2x25 мл) получали коричневую пену (1,249 г). Очисткой с использованием картриджа Varian Mega Bonded Elut (10 г Si, размер 60 мл) с элюированием смесью 50% $EtOAc$ -циклогексан получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневой пены (1,135 г). ТСХ (50% $EtOAc$ - циклогексан, визуализировали под УФ) $R_f = 0,29$.

Промежуточное соединение 18. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-5S-(3-бромизоксазол-5-ил)-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Смесь дибромформальдоксима (0,035 г; 0,17 ммоль) и промежуточного соединения 17 (0,052 г; 0,12 ммоль) в этилацетате (4 мл) и воде (0,2 мл) энергично перемешивали с твердым бикарбонатом натрия (0,11 г; 1,26 ммоль) в течение 89 ч при комнатной температуре. Добавляли еще дибромформальдоксима (0,035 г; 0,17 ммоль), твердого бикарбоната натрия (0,11 г; 1,26 ммоль) и воды (0,2 мл). Еще через 21 ч эту реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (3x5 мл). Объединенный органический раствор выпаривали в вакууме с получением сырого продукта, который растворяли в толуоле (2 мл). Этот раствор

наносили на картридж Varian Mega Bonded Elut (5 г Si, размер 20 мл) и элюировали смесями 30, 40, 50, 60%, затем 70% этилацетата-циклогексан. Фракции, содержащие продукт, объединяли и выпаривали с получением соединения, указанного в заголовке, в виде светло-коричневой смолы (0,043 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,66$ мин, $m/z = 571$ MH^+ для $C_{21}H_{24}^{79}Br^{35}ClN_6O_6$.

Промежуточное соединение 19. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-5S-(3-ацетилизоксазол-5-ил)-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 19 получали аналогично промежуточному соединению 18, используя N-гидрокси-2-оксопропионимидоилхлорид (0,021 г; 0,17 ммоль). Дополнительные количества реагентов добавляли на 89-й час [N-гидрокси-2-оксопропионимидоилхлорид (0,021 г; 0,17 ммоль), твердый бикарбонат натрия (0,11 г; 1,26 ммоль) и воду (0,2 мл)], на 132-й час [N-гидрокси-2-оксопропионимидоилхлорид (0,05 г; 0,41 ммоль) и твердый бикарбонат натрия (0,11 г; 1,26 ммоль)] и на 180-й час [N-гидрокси-2-оксопропионимидоила хлорид (0,075 г; 0,62 ммоль) и твердый бикарбонат натрия (0,16 г; 1,26 ммоль)]. Еще через 24 ч при к.т. выделяли продукт, указанный в заголовке, в виде коричневой смолы (0,043 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,51$ мин, $m/z = 535$ MH^+ для $C_{23}H_{27}^{35}ClN_6O_7$.

Промежуточное соединение 20. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5S-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

К перемешиваемой смеси промежуточного соединения 17 (0,1 г; 0,22 ммоль), триэтиламина (0,031 мл; 0,22 ммоль) и фенилизотианата (0,063 мл; 0,58 ммоль) в сухом толуоле (1 мл) в атмосфере N_2 добавляли раствор нитроэтана (0,021 мл; 0,29 ммоль) в сухом толуоле (1 мл). Смесь нагревали при $80^\circ C$ в течение 21 ч. Эту охлажденную реакционную смесь наносили на картридж Varian Mega Bonded Elut (5 г Si, размер 20 мл) и элюировали смесями 30-60% этилацетата-циклогексан. Фракции, содержащие продукт, собирали вместе и выпаривали в вакууме. Полученный материал растворяли в толуоле (2 мл), фильтровали через ватный тампон и непосредственно наносили на другой картридж Varian Mega Bonded Elut (5 г Si, размер 20 мл). Элюированием смесями 20% $EtOAc$ -циклогексан (200 мл), 30% $EtOAc$ -циклогексан (100 мл), 40, 50%, а затем 60% $EtOAc$ -циклогексан (50 мл каждого) получали продукт, указанный в заголовке, в виде кремово-белой пены (0,099 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,47$ мин, $m/z = 507$ MH^+ для $C_{22}H_{27}^{35}ClN_6O_6$.

Промежуточное соединение 21. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5S-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 21 получали аналогично промежуточному соединению 20, используя нитробутан (0,031 мл; 0,29 ммоль). Через 21 ч добавляли еще фенилизотианата (0,063 мл; 0,58 ммоль) и нитробутана (0,031 мл; 0,29 ммоль) в сухом толуоле (0,5 мл). Еще после 23 ч при 80°C выделяли продукт, указанный в заголовке, в виде кремово-белой пены (0,093 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,68$ мин, $m/z = 535$ MH^+ для $C_{24}H_{31}^{35}ClN_6O_6$.

Промежуточное соединение 22. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5S-[3-(тетрагидропиран-2-илоксиметил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 22 получали аналогично промежуточному соединению 20, используя 2-(2-нитроэтокси)тетрагидропиран (0,045 мл; 0,29 ммоль). Дополнительные количества реагентов фенилизотианата (0,063 мл; 0,58 ммоль) и 2-(2-нитроэтокси)тетрагидропирана (0,045 мл; 0,29 ммоль) в сухом толуоле (0,5 мл) добавляли через 21 ч. Еще после 120 ч при 80°C выделяли продукт, указанный в заголовке, в виде светло-коричневой пены (0,113 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,64$ мин, $m/z = 607$ MH^+ для $C_{27}H_{35}^{35}ClN_6O_8$.

Промежуточное соединение 23. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-[3-(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 19 (42 мг; 0,08 ммоль) в метаноле (1 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли борогидрид натрия (12 мг; 0,31 ммоль). Через 4 ч реакционную смесь выпаривали с получением продукта, указанного в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества (0,057 г) в изомерном соотношении 2:1. ЖХ/МС система А $R_t = 4,12$ и $4,23$ мин в соотношении 2:1 соответственно, $m/z = 453$ MH^+ для $C_{19}H_{25}^{35}ClN_6O_5$.

Промежуточное соединение 24. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола трифторацетат.

Смесь промежуточного соединения 22 (0,061 г; 0,1 ммоль) и метилата натрия (25 мас.% в метаноле, 0,01 мл) в метаноле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл). Смесь выпаривали в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси ТФУ (0,9 мл) и воды (0,1 мл) при 0°C в течение 6 ч. Удалением летучих веществ получали продукт, указанный в заголовке, в виде коричневого остатка (0,1 г). ЖХ/МС система А $R_t = 4,05$ мин, $m/z = 439$ MH^+ для $C_{18}H_{23}^{35}Cl_6O_5$.

Промежуточное соединение 24 (альтернативное получение). (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-гидрокси-

метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола трифторацетат.

К раствору промежуточного соединения 34 (0,104 г; 0,2 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 25% метилат натрия в метанольном растворе (0,1 мл) и перемешивали в течение 30 мин. Добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и выпаривали до сухости. К остатку добавляли трифторуксусную кислоту (1,8 мл) и воду (0,2 мл). Эту смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч, затем выпаривали до сухости с получением соединения, указанного в заголовке, в виде коричневого твердого вещества (0,082 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,83$ мин, $m/z = 439$ MH^+ .

Промежуточное соединение 25. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(3-иодбензиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола ацетат.

Смесь м-иодбензиламина гидрохлорида (0,032 г; 0,12 ммоль), диизопропилэтиламина (0,046 мл) и промежуточного соединения 3 (0,050 г; 0,11 ммоль) в изопропанол (2 мл) нагревали до 50°C в течение 24 ч. Делали дополнительное добавление м-иодбензиламина гидрохлорида (0,032 г; 0,12 ммоль), диизопропилэтиламина (0,22 мл), и эту смесь нагревали до 50°C в течение 8 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в безводном метаноле (2 мл) и обрабатывали метилатом натрия (25 мас.% раствор в метаноле, 0,25 мл) с перемешиванием при 20°C в течение 1 ч, добавляли уксусную кислоту (1 мл), и растворитель удаляли в вакууме.

Очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемом 50% циклогексаном в этилацетате, получали соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества после титрования метанолом (0,035 г). ТСХ SiO_2 (50% этилацетат в циклогексане) $R_f = 0,17$.

Промежуточное соединение 26. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола ацетат.

Смесь 3-(S)-(-)-2-амино-3-фенилпропанола (0,053 г; 0,35 ммоль), диизопропилэтиламина (0,067 мл; 0,39 ммоль) и промежуточного соединения 3 (0,152 г; 0,32 ммоль) в изопропанол (2 мл) нагревали до 50°C в течение 17 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в безводном метаноле (2 мл) и обрабатывали метилатом натрия (25 мас.% раствор в метаноле, 0,25 мл) с перемешиванием при 20°C в течение 1 ч, добавляли уксусную кислоту (0,5 мл), и растворитель удаляли в вакууме. Очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемом этилацетатом, получали соединение, указанное в заголовке, в виде хрустящей белой пены (0,112 г). ТСХ SiO_2 (чистый этилацетат) $R_f = 0,26$.

Промежуточное соединение 27. 2-(Пиридин-2-иламино)этиламин.

2-Бромпиридин (10,00 г; 63,3 ммоль) добавляли по каплям к 1,2-диаминоэтану (76,00 г; 126,6 ммоль) в атмосфере азота при 20°C с перемешиванием. Эту реакционную смесь перемешивали при 20°C в течение 4 ч, а затем при флегмообразовании в течение 24 ч. Эту реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на флэш-диоксиде кремния, элюируя дихлорметаном, этанолом и аммиаком (30:8:1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде красного масла (1,23 г). ТСХ SiO₂ (дихлорметан, этанол, аммоний; 30:8:1) Rf = 0,14. Масс-спектр m/z 138 (MH⁺ для C₇H₁₁N₃).

Промежуточное соединение 28. (2R,3R,4S,5R)-2-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-этинилтетрагидрофуран-3,4-диол.

Смесь промежуточного соединения 17 (0,45 г; 1,0 ммоль), 1-метилгистамина (6,97 ммоль; получен из 1,38 г соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации 0,48 г твердого гидроксида натрия в 5 мл метанола, профильтрованного, и выпаривания в вакууме) и дисизопропилэтиламина (1 мл) в сухом ДМСО (3 мл) нагревали при 95°C в течение 114 ч, а затем при 110°C в течение 71 ч в атмосфере азота в круглодонной колбе. Добавляли еще 1-метилгистамина (6,97 ммоль; получен из 1,38 г соответствующего бисгидрохлорида, как описано выше). Еще через 24 ч эту охлажденную реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂, наносили на картридж Varian Mega Bonded Elut (10 г Si, размер 50 мл). Этот картридж элюировали под разрежением CH₂Cl₂ (50 мл), этилацетатом (2x50 мл), смесями 5, 10%, а затем 20% метанола-этилацетат (2x50 мл для каждого дискретного приращеня). Элюаты от CH₂Cl₂ до 10% метанола-этилацетат объединяли и выпаривали до масла. Остаточный ДМСО удаляли в высоком вакууме. Полученный коричневый остаток растворяли в CH₂Cl₂ (30 мл) и фильтровали через другой картридж Varian Mega Bonded Elut (10 г Si, размер 50 мл). Элюированием 50 мл каждой смеси от 50 до 90% этилацетата-циклогексан с 10% дискретным приращением, 100% этилацетатом, а затем смесями 10% метанола-этилацетат (4x50 мл), 15% метанола-этилацетат (2x50 мл), 20% метанола-этилацетат (2x50 мл) получали продукт, указанный в заголовке, в виде светло-коричневой пены (0,126 г). ЖХ/МС система B R_t = 2,10 мин, m/z = 455 MH⁺

Промежуточное соединение 29. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Хлор-6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола ацетат.

L-2-Амино-3-метилбутанол (0,063 г; 0,35 ммоль), диизопропилэтиламин (0,067 мл; 0,39 ммоль) и промежуточное соединение 3 (0,148 г; 0,32 ммоль) в изопропанол (2 мл) нагревали до 50°C в течение 26 ч. Растворитель удаляли в вакууме, а остаток растворяли в безводном ме-

танол (2 мл) и обрабатывали метилатом натрия (25 мас.% раствор в метаноле, 0,25 мл) с перемешиванием при 20°C в течение 1,5 ч, добавляли уксусную кислоту (1 мл), и растворитель удаляли в вакууме. Очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемом этилацетатом, а затем 10% метанолом в этилацетате, получали соединение, указанное в заголовке, в виде пены кремового цвета (0,126 г). ТСХ SiO₂ (чистый этилацетат) Rf = 0,21.

Промежуточное соединение 30. (3aS,4S,6R,6aR)-6-Метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты метоксиметиламид.

K (3aS,4S,6R,6aR)-метокси-2,2-диметилтетрагидрофуро[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоте, полученной путем выполнения способа для промежуточного соединения 1 в Международной патентной заявке № WO 98/28319, (5,0 г; 22,9 ммоль) в ДХМ (100 мл) при комнатной температуре в атмосфере азота порциями добавляли карбонилдимидазол (4,83 г; 29,8 ммоль) в ДХМ (50 мл) и перемешивали в течение 1 ч. N,O-диметилгидроксиламина гидрохлорид (4,47 г; 45,8 ммоль) растворяли в 2,0 M растворе гидроксида натрия (100 мл) и экстрагировали ДХМ (2x50 мл). Органические экстракты объединяли, добавляли к исходной реакционной смеси и перемешивали в течение 24 ч. Растворитель выпаривали в вакууме, а полученный остаток, перенесенный в этилацетат (150 мл), промывали насыщенной лимонной кислотой (50 мл), насыщенным бикарбонатом натрия (50 мл), насыщенным рассолом (100 мл) и высушивали (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бледно-коричневого масла (5,786 г). Масс-спектр m/z = 262 (MH⁺ для C₁₁H₁₉NO₆).

Промежуточное соединение 31. 1-(6R-Метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фуоро[3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-4-(тетрагидропиран-2-илокси)бут-2-ин-1-он.

K ТГФ раствору (20 мл) тетрагидро-2-(2-пропанилокси)-2H-пирана (1,609 г; 11,48 ммоль) добавляли н-бутиллитий 1,6M в гексанах (7,7 мл; 11,48 ммоль) при -78°C в атмосфере азота и перемешивали в течение 20 мин. Добавляли диэтилэфират трифторида бора (1,79 г; 12,61 ммоль), и этот раствор перемешивали в течение 30 мин. Добавляли раствор промежуточного соединения 30 (1,0 г; 3,82 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл), и эту смесь перемешивали при -78°C в атмосфере азота в течение 3 ч. Эту реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои высушивали (MgSO₄), и растворитель удаляли в вакууме с получением сырого продукта в виде коричневого масла (2,52 г). Часть этого сырого продукта (0,5 г) очищали,

используя колоночную флэш-хроматографию (Biotage; предварительно упакована 40 г SiO₂), элюируя 10% этилацетатом в циклогексане с получением соединения, указанного в заголовке, в виде бесцветного масла (0,182 г). Масс-спектр $m/z = 341$ (MH⁺ для C₁₇H₂₄O₇).

Промежуточное соединение 32. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2S-(3-ацетоксиметилизоксазол-5-ил)-5R-метокситетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

К раствору промежуточного соединения 31 (3,18 г; 9,34 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 50 мас.% гидроксилламин в воде (1,15 мл; 18,6 ммоль), и эту смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли выпариванием с получением желтого масла (3,4 г). Часть (1 г) этого промежуточного соединения растворяли в метаноле (30 мл), подкисляли 37% раствором соляной кислоты (1 мл) и перемешивали в атмосфере азота в течение 24 ч при 50°C и еще 16 ч при флегмообразовании. Эту реакцию охлаждали, разбавляли метанолом (30 мл), 50% растворителя удаляли выпариванием и заменяли пиридином (2 мл) и толуолом (30 мл). Эту смесь выпаривали до сухости с получением темно-коричневого/черного вязкого масла. К этому остатку добавляли пиридин (20 мл), 4-N,N-диметиламинопиридин и уксусный ангидрид (4 мл). Эту смесь перемешивали в течение 3 ч, растворитель удаляли выпариванием, остаток, перенесенный в ДХМ (150 мл), промывали насыщенным раствором лимонной кислоты (50 мл), 8% раствором бикарбоната натрия (100 мл), раствором (100 мл) и высушивали (MgSO₄). Растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали, используя колоночную флэш-хроматографию (Biotage; предварительно упакована 40 г SiO₂), элюируя этилацетатом, циклогексаном (2:1) с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтого масла (0,841 г). ТСХ SiO₂ (чистый этилацетат) Rf = 0,66.

Промежуточное соединение 33. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-5S-(3-ацетоксиметилизоксазол-5-ил)-2R-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

К 2,6-дихлорпурину (0,158 г; 0,84 ммоль) добавляли ГМДС (5 мл), и смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 16 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали, растворитель удаляли выпариванием, подвергали азеотропной перегонке с безводным толуолом (5 мл) и выпаривали до сухости с получением белого аморфного твердого вещества. К этому твердому веществу добавляли раствор промежуточного соединения 32 (0,100 г; 0,279 ммоль) в безводном ацетонитриле (1,35 мл) и дополнительный безводный ацетонитрил (2 мл). Эту смесь охлаждали до 0°C и добавляли ТМСТФС (0,165 мл; 0,92 ммоль) при перемешивании. Этой смеси давали нагреться до комнатной температуры в течение 20 мин и нагревали с перемешиванием при 80°C

в течение 20 ч. Реакционную смесь охлаждали и вливали в 8% раствор бикарбоната натрия (20 мл), экстрагировали этилацетатом (2x30 мл), высушивали (MgSO₄) и выпаривали с получением коричневой смолы. Очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии (Biotage; предварительно упакована 8 г SiO₂), элюируя смесь 1:1 этилацетата и циклогексана, получали соединение, указанное в заголовке, в виде белого кристаллического твердого вещества (0,140 г). ТСХ SiO₂ (чистый этилацетат) Rf = 0,55.

Промежуточное соединение 34. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-5S-(3-ацетоксиметилизоксазол-5-ил)-2R-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

К раствору промежуточного соединения 33 (0,100 г; 0,194 ммоль) в изопропиловом спирте (5 мл) добавляли 1-этилпропиламин (0,025 г; 0,29 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,033 г; 0,252 ммоль). Эту смесь нагревали с перемешиванием при 50°C в течение 16 ч, и растворитель удаляли выпариванием с получением соединения, указанного в заголовке, в виде желтой смолы (0,104 г). ЖХ/МС система В R_t = 3,50 мин, $m/z = 565$ MH⁺.

Промежуточное соединение 35. 1-(6R-Метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фууро [3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)-пент-2-ин-1-он.

1-Бутин (примерно 20 мл) конденсировали в колбу при -78°C в атмосфере азота и добавляли к нему ТГФ (140 мл), а затем в течение 10 мин добавляли метилмагния хлорид (25 мл; 75 моль; 3 молярный в ТГФ). Этой смеси давали нагреться до температуры окружающей среды и перемешивали в течение 5 ч. Этот раствор охлаждали до 0-5°C и добавляли промежуточное соединение 30 (21,07 г; 80,73 ммоль) в ТГФ (40 мл) в течение 20 мин. Этот раствор перемешивали в течение 1 ч при 0-5°C, а затем оставляли стоять в течение ночи при 4°C. К перемешиваемому раствору при 0-5°C добавляли 30% хлорид аммония (200 мл), а затем 2М соляную кислоту (150 мл) с последующей экстракцией этилацетатом (2x200 мл). Объединенные органические слои высушивали (Na₂SO₄), растворитель удаляли в вакууме, и очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемого смесью гексана и этилацетата (4:1), получали соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (13,76 г). ТСХ SiO₂ (20% этилацетат в гексане) Rf = 0,35.

Промежуточное соединение 36. 1-(6R-Метокси-2,2-диметилтетрагидро-(3aS,6aR)-фууро [3,4-d][1,3]диоксол-4S-ил)пентан-1,3-диола 3-оксим.

Промежуточное соединение 35 (15,02 г; 59,1 ммоль) в метаноле (300 мл) обрабатывали гидроксилламино (50% водный раствор, 7,20 мл; 235,2 ммоль) и перемешивали при 22°C в течение 5 ч. Этот раствор концентрировали, и

полученное белое твердое вещество переносили в этилацетат (500 мл), промывали водой (100 мл) и рассолом (100 мл), высушивали (Na_2SO_4) и растворитель удаляли в вакууме, оставляя в остатке соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества, высушенного в течение ночи под высоким вакуумом (15,81 г). ТСХ SiO_2 (диэтиловый эфир, гексан) $R_f = 0,10$.

Промежуточное соединение 37. 2-(2-Пиперидин-1-ил-этиламино)-1,9-дигидропурин-6-он.

Смесь 2-бромгипоксантина (6 г; 28 ммоль) и 2-пиперидиноэтиламина (7 мл; 56 ммоль) в 2-метоксиэтанол (30 мл) нагревали до флегмообразования в течение ночи. Эту смесь охлаждали до температуры окружающей среды с образованием желтого осадка. Дополнительный осадок образовывался при добавлении воды (50 мл). После перемешивания в течение 1 ч эту суспензию фильтровали, и полученное твердое вещество промывали водой и высушивали в вакууме с получением соединения, указанного в заголовке (5,6 г). ЖХ/МС система В $R_t = 0,82$ мин, $m/z = 263 \text{ MH}^+$.

Промежуточное соединение 38. (6-Хлор-9Н-пурин-2-ил)-(2-пиперидин-1-ил-этил)амин.

Смесь N,N-диметиламина (4 мл; 31 ммоль) и оксихлорида фосфора (30 мл; 314 ммоль) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 мин, после чего порциями добавляли промежуточное соединение 37 (5,5 г; 20 ммоль), а затем кипятили с обратным холодильником в течение 15 мин.

После охлаждения оксихлорид фосфора выпаривали в вакууме, полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с толуолом (3x50 мл). Очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии на колонке Biotage (90 г SiO_2), элюируя смесью 10% метанола / хлороформом / 1% аммиака, получали соединение, указанное в заголовке, в виде бледно-желтого твердого вещества (4,980 г). ЖХ/МС система В $R_t = 1,61$ мин, $m/z = 281 \text{ MH}^+$.

Промежуточное соединение 39. N6-(2,2-Дифенилэтил)-N2-(2-пиперидин-1-илэтил)-9Н-пурин-2,6-диамин.

Смесь промежуточного соединения 38 (5,000 г; 17,8 ммоль), 2,2-дифенилэтиламина (5,200 г; 27 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (6,2 мл; 36 ммоль) в изопропанол (100 мл) нагревали до флегмообразования в течение ночи. После охлаждения растворитель удаляли в вакууме, а остаток очищали, используя колоночную флэш-хроматографию на колонке Biotage (90 г SiO_2), элюируя смесью 5% метанола/хлороформом/1% аммиака, с получением соединения, указанного в заголовке, в виде не совсем белого твердого вещества (4,500 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,47$ мин, $m/z = 442 \text{ MH}^+$.

Промежуточное соединение 40. Уксусной кислоты 4R-ацетокси-2S-(3-этилизоксазол-5-

ил)-5R-метокситетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Промежуточное соединение 36 (15,76 г; 54,91 ммоль) в метаноле (400 мл) обрабатывали концентрированной соляной кислотой (25 мл) и нагревали до флегмообразования в течение 22 ч. Этот раствор концентрировали при пониженном давлении и совместно выпаривали с метанолом/толуолом (2x). Остаток растворяли в ДХМ (200 мл) и обрабатывали пиридином (100 мл), уксусным ангидридом (30 мл; 318 ммоль) и ДМАП (0,064 г) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение 16 ч. Эту реакционную смесь разбавляли ДХМ (200 мл) и промывали 8% бикарбонатом натрия (400 мл), 2 M соляной кислотой (3x300 мл). Водный слой экстрагировали ДХМ (100 мл), и объединенные органические слои высушивали (Na_2SO_4), и растворитель удаляли в вакууме, оставляя коричневый остаток. Очисткой с использованием колоночной хроматографии на флэш-диоксиде кремния, элюируемой смесью гексана и этилацетата (1:1), получали соединение, указанное в заголовке, в виде масла оранжевого цвета (5,710 г). ТСХ SiO_2 (50% этилацетат в гексане) $R_f = 0,38$.

Промежуточное соединение 41. Уксусной кислоты 4S-ацетокси-5S-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2R-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]-2-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3R-иловый эфир.

Суспензию промежуточного соединения 39 (0,500 г; 1 ммоль) в ГМДС (5 мл) нагревали до флегмообразования в течение 3,5 ч, после чего растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток подвергали азеотропной перегонке с безводным толуолом (3x5 мл). К остатку в ацетонитриле (2 мл) добавляли промежуточное соединение 40 (0,420 г; 1,3 ммоль) и 1,8-диазабисцикло[5.5.0]ундец-7-ен (0,16 мл; 1 ммоль). Эту смесь охлаждали до 0°C и добавляли ТМСТФС (0,6 мл; 3,3 ммоль). Этой смеси давали нагреться до комнатной температуры, а затем нагревали до флегмообразования в течение ночи. После охлаждения эту смесь вливали в насыщенный раствор бикарбоната натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x15 мл). Объединенные органические слои промывали водой (10 мл), высушивали (MgSO_4), и растворитель удаляли в вакууме. Очисткой с использованием колоночной флэш-хроматографии на колонке Biotage (8 г SiO_2), элюируя смесью 5% метанола / хлороформом / 1% аммиака, получали соединение, указанное в заголовке, в виде светло-коричневого твердого вещества (0,198 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,89$ мин, $m/z = 722 \text{ MH}^+$.

Примеры

Пример 1. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформат.

Смесь промежуточного соединения 3 (0,02 г; 0,043 ммоль), 2,2-дифенилэтиламина (0,1 ммоль/мл в изопропанол, 0,581 мл; 0,058 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,2 ммоль/мл в изопропанол, 0,345 мл; 0,069 ммоль) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) нагревали при 53°C в течение 16 ч. Летучие вещества выдували под струей азота. К полученному остатку добавляли 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,044 г; 0,344 ммоль) и ДМСО (0,2 мл). Смесь нагревали при 92°C в течение 4 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,0029 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 4,24$ мин, $m/z = 639$ MH^+ .

Авторы изобретения рассматривают альтернативный способ получения соединения примера 1 при котором промежуточное соединение 7 подвергают взаимодействию с 2-пиперидин-1-ил-этиламином в ДМСО при повышенной температуре.

Пример 1 (альтернативное получение). 2R-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3R,4S-диола трифторацетат.

Раствор промежуточного соединения 41 (0,125 г; 0,1 ммоль) в 10% растворе аммиака в метаноле (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали в вакууме, и очисткой остатка препаративной ВЭЖХ (градиент 5-95% ацетонитрила) получали соединение, указанное в заголовке (0,100 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,77$ мин, $m/z = 639$ MH^+ .

Пример 2. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этил-изоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 1 получали аналогично примеру 1, используя 2-(морфолин-4-ил)-этиламин (0,045 г; 0,344 ммоль). Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,01 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 4,07$ мин, $m/z = 641$ MH^+ .

Пример 3. (2R,3R,4S,5S)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-фенетиламино-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 3 получали аналогично примеру 1, используя фенетиламин (0,1 ммоль/мл в изопропанол, 0,581 мл; 0,058 ммоль) и 2-(2-пиперидин-1-ил)-этиламин (0,045 г; 0,344 ммоль). Смесь промежуточного соединения 3 (0,02 г; 0,043 ммоль), фенетиламина (0,1 ммоль/мл в изопропанол, 0,581 мл; 0,058 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,2 ммоль/мл в изопропанол, 0,345 мл; 0,069 ммоль) в герме-

тично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) нагревали при 53°C в течение 16 ч. Летучие вещества выдували под струей азота. К полученному остатку добавляли 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,045 г; 0,344 ммоль) и ДМСО (0,2 мл). Смесь нагревали при 92°C в течение 4 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,90$ мин, $m/z = 563$ MH^+ .

Пример 4. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(2-гидроксиэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формат.

Смесь промежуточного соединения 3 (0,044 г/мл; 0,5 мл; 0,047 ммоль), 2,2-дифенилэтиламина (0,011 г; 0,056 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,013 мл; 0,074 ммоль) нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 53°C в течение 16 ч. Летучие вещества выдували струей азота. Добавляли этаноламин (0,017 г; 0,28 ммоль). К остатку добавляли ДМСО (0,1 мл). Смесь нагревали при 90°C в течение 5 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,007 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,98$ мин, $m/z = 572$ MH^+ .

Пример 5. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 5 получали аналогично примеру 4, используя 1-этилпропиламин (0,005 г; 0,056 ммоль) и 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламин (0,035 г; 0,28 ммоль; получен из соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации небольшим недостатком твердого гидроксида натрия в метаноле и выпаривания любых летучих веществ под струей азота), при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,009 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,61$ мин, $m/z = 526$ MH^+ .

Пример 6. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 6 получали аналогично примеру 4, используя 1-этилпропиламин (0,005 г; 0,056 ммоль) и 2-(2-пиперидин-1-ил)-этиламин (0,036 г; 0,28 ммоль) при 90°C в течение 5 суток. Смесь промежуточного соединения 3 (0,044 г/мл; 0,5 мл; 0,047 ммоль), 1-этилпропиламина (0,005 г; 0,056 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,013 мл; 0,074 ммоль) нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 53°C в течение 16 ч. Летучие вещества выдували струей азота. К остат-

ку добавляли 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,036 г; 0,28 ммоль) и ДМСО (0,1 мл). Эту смесь нагревали при 90°C в течение 5 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,76$ мин, $m/z = 529$ МН⁺

Пример 7. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(3,3-Диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 7 получали аналогично примеру 4, используя 3,3-диметилбутиламин (0,006 г; 0,056 ммоль) и 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламин (0,035 г; 0,28 ммоль; получен как в примере 5) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,007 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,80$ мин, $m/z = 540$ МН⁺.

Пример 8. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(циклопентиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 8 получали аналогично примеру 4, используя циклопентиламин (0,005 г; 0,056 ммоль) и 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,036 г; 0,28 ммоль) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,003 г).

ЖХ/МС система А $R_t = 3,44$ мин, $m/z = 527$ МН⁺.

Пример 9. N-{2-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(тетрагидропиран-4-иламино)-9Н-пурин-2-иламино]этил}гуанидина диформиат.

Смесь промежуточного соединения 3 (0,15 г; 0,32 ммоль), тетрагидропиран-4-иламина (0,041 г; 0,35 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,139 мл; 0,8 ммоль) в изопропанол (2,5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 50°C в течение 19 ч. Летучие вещества выдували струей азота. Полученный остаток растворяли в ДМСО (0,6 мл). Одну шестую объема этого раствора переносили в другой герметично закрытый сосуд и добавляли этилендиамин (0,021 мл; 0,32 ммоль). Эту смесь нагревали при 90-92°C в течение 3 суток, охлаждали до комнатной температуры и разбавляли 50% водным этанолом. Добавляли 1Н-пиразолкарбоксамидина гидрохлорид (0,016 г; 0,11 ммоль) и имидазол (0,007 г; 0,11 ммоль). Смесь нагревали при 60°C в течение 4 суток. Добавляли еще 1Н-пиразолкарбоксамидина гидрохлорида (0,016 г; 0,11 ммоль) и имидазола (0,007 г; 0,11 ммоль). Нагревание продолжали еще 4 суток. Летучие вещества выдували струей азота. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде

светло-коричневого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,47$ мин, $m/z = 533$ МН⁺.

Пример 10. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(3-фтор-4-гидроксифениламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Смесь промежуточного соединения 3 (0,15 г; 0,32 ммоль), 3-фтор-4-гидроксианилина (0,045 г; 0,35 ммоль) и диизопропилэтиламина (0,139 мл; 0,8 ммоль) в изопропанол (2,5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 50°C в течение 19 ч. Летучие вещества выдували струей азота. Полученный остаток растворяли в ДМСО (0,6 мл). Одну шестую объема этого раствора переносили в другой герметично закрытый сосуд и добавляли 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,041 г; 0,32 ммоль). Эту смесь нагревали при 90-92°C в течение 4 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде белесоватого светло-коричневого твердого вещества (0,01 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,53$ мин, $m/z = 569$ МН⁺.

Пример 11. 2-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-9Н-пурин-6-иламино]этансульфоновой кислоты метиламида диформиат.

Соединение примера 11 получали аналогично примеру 10, используя 2-аминоэтилсульфоновой кислоты метиламид (0,048 г; 0,35 ммоль) и 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,041 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 4 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде беловато-коричневого твердого вещества (0,011 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,41$ мин, $m/z = 580$ МН⁺.

Пример 12. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 12 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,041 г; 0,35 ммоль) и 2-пиперидин-1-илэтиламин (0,041 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 3 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде беловато-коричневого твердого вещества (0,011 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,33$ мин, $m/z = 559$ МН⁺.

Пример 13. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиридин-2-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 13 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,035 г; 0,35 ммоль) и 2-пиридин-2-илэтиламин (0,039 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 10 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде

коричневого твердого вещества (0,013 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,21$ мин, $m/z = 537$ MH^+ .

Пример 14. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 14 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,035 г; 0,35 ммоль) и 2-пиперидин-1-ил-этиламин (0,041 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 3 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,17$ мин, $m/z = 543$ MH^+ .

Пример 15. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола формат.

Соединение примера 15 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,035 г; 0,35 ммоль) и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0,048 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 12 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде желтоватого коричневого твердого вещества (0,015 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,64$ мин, $m/z = 566$ MH^+ .

Пример 16. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-этидиксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 16 получали аналогично примеру 1, используя 2-(пиридин-2-иламино)-этиламин (0,047 г; 0,344 ммоль) при 92°C в течение 4 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 4,27$ мин, $m/z = 648$ MH^+ .

Пример 17. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Соединение примера 17 получали аналогично примеру 1, используя (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0,104 г; 0,688 ммоль) при 92°C в течение 9 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,0054 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 4,67$ мин, $m/z = 662$ MH^+ .

Пример 18. 4-(2-{6-Амино-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино}этил)бензолсульфонамида формиат.

К перемешиваемому раствору промежуточного соединения 3 (0,13 г; 0,28 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C в атмосфере азота газообразный аммоний (примерно 20 мл) конденсировали в эту реакционную смесь. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, выпаривали в вакууме до желтой пены (0,153 г). Одну шестую этого материала (0,0255 г) нагревали с 4-(2-

аминоэтил)бензолсульфонамидом (0,069 г; 0,344 ммоль) в ДМСО (0,2 мл) при 92°C в течение 4 суток. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,002 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,47$ мин, $m/z = 531$ MH^+ .

Пример 19. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-Аминоциклогексиламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 19 получали аналогично примеру 4, используя транс-циклогексан-1,4-диамин (0,032 г; 0,28 ммоль) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,005 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,62$ мин, $m/z = 625$ MH^+ .

Пример 20. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(3-иодбензиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 20 получали аналогично примеру 4, используя 3-иодбензиламин (0,013 г; 0,056 ммоль) и 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламин (0,035 г; 0,28 ммоль; образован из соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации небольшим недостатком твердого гидроксида натрия в метаноле и выпаривания любых летучих веществ под струей азота) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,011 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,64$ мин, $m/z = 672$ MH^+ .

Пример 21. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(2-Циклогексилэтиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 21 получали аналогично примеру 4, используя 2-циклогексилэтиламин (0,007 г; 0,056 ммоль) и 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламин (0,035 г; 0,28 ммоль; образован из соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации небольшим недостатком твердого гидроксида натрия в метаноле и выпаривания любых летучих веществ под струей азота) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,009 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,70$ мин, $m/z = 566$ MH^+ .

Пример 22. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-Циклогексилэтиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Соединение примера 22 получали аналогично примеру 4, используя 2-циклогексилэтиламин (0,007 г; 0,056 ммоль) и (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0,113 г; 0,75 ммоль)

при 90°C в течение 9 суток, а затем при 100°C в течение 3 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,006 г). ЖХ/МС система А $R_t = 4,53$ мин, $m/z = 592$ MH^+ .

Пример 23. N-(2-{6-(2,2-Дифенилэтил-амино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-2-иламино}этил)гуанидина диформиат.

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-Аминоэтиламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,009 г) после лиофилизации получали аналогично примеру 4, используя этилен-1,2-диамин (0,017 г; 0,28 ммоль) при 90°C в течение 2 суток. ЖХ/МС система А $R_t = 2,61$ мин, $m/z = 571$ MH^+ .

Этот амин нагревали с имидазолом (0,002 г; 0,03 ммоль) и 1Н-пирозолкарбоксамидина гидрохлоридом (5 мг; 0,03 ммоль) в смеси воды (0,25 мл) и этанола (0,25 мл) при 62°C в течение 24 ч. Удалением растворителя получали остаток, который очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,001 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,84$ мин, $m/z = 613$ MH^+ .

Пример 24. N-(4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-2-иламино}циклогексил)ацетамида формиат.

Соединение примера 24 выделяли как побочный продукт примера 19. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,02$ мин, $m/z = 667$ MH^+ .

Пример 25. 2-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(2-гуанидиноэтиламино)-9Н-пурин-6-иламино]этансульфоновой кислоты метиламида диформиат.

Соединение примера 25 получали аналогично примеру 9, используя 2-аминоэтилсульфоновой кислоты метиламид (0,041 г; 0,35 ммоль). Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде гигроскопичного коричневого твердого вещества (0,013 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,38$ мин, $m/z = 554$ MH^+ .

Пример 26. N-(2-{6-(1,1-Диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-2-иламино}этил)гуанидина диформиат.

Соединение примера 26 получали аналогично примеру 9, используя 1,1-диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламин (0,052 г; 0,35 ммоль) при 50°C в течение 4 суток, а затем с этилендиамином (0,021 мл; 0,32 ммоль) при

90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде оранжево-коричневого твердого вещества (0,002 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,31$ мин, $m/z = 565$ MH^+ .

Пример 27. 2-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-9Н-пурин-6-иламино]этансульфоновой кислоты метиламида формиат.

Соединение примера 27 получали аналогично примеру 10, используя 2-аминоэтилсульфоновой кислоты метиламид (0,048 г; 0,35 ммоль) и большой избыток (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанола при 90°C в течение 12 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде желтоватого коричневого твердого вещества (0,014 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,88$ мин, $m/z = 603$ MH^+ .

Пример 28. 1-{4-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-9Н-пурин-6-иламино]пиперидин-1-ил}этанона формиат.

Соединение примера 28 получали аналогично примеру 10, используя 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этанон (0,050 г; 0,35 ммоль) и большой избыток (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанола при 90°C в течение 12 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде гигроскопичного коричневого твердого вещества (0,022 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,57$ мин, $m/z = 607$ MH^+ .

Пример 29. 1-{2-(транс-4-Аминоциклогексиламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-6-иламино}пиперидин-1-ил}этанона диформиат.

Соединение примера 29 получали аналогично примеру 10, используя 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этанон (0,050 г; 0,35 ммоль) и транс-циклогексан-1,4-диамин (0,037 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 3 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,013 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,09$ мин, $m/z = 570$ MH^+ .

Пример 30. (2R,3R,4S,5S)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиридин-2-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 30 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,037 г; 0,35 ммоль) и 2-пиридин-2-ил-этиламин (0,039 г; 0,32 ммоль), при 90°C в течение 7 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде темно-коричневого твердого вещества (0,01 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,41$ мин, $m/z = 553$ MH^+ .

Пример 31. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1,1-Диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламино)-

2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 31 получали аналогично примеру 10, используя 1,1-диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламин (0,052 г; 0,35 ммоль) при 50°C в течение 4 суток и 2-пиперидин-1-ил-этиламин (0,041 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,006 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,17$ мин, $m/z = 591$ МН⁺.

Пример 32. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-Аминоциклогексиламино)-6-(1,1-диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 32 получали аналогично примеру 10, используя 1,1-диоксогексагидро-1-лямбда.6-тиопиран-4-иламин (0,052 г; 0,35 ммоль) при 50°C в течение 4 суток и транс-циклогексан-1,4-диамин (0,037 г; 0,32 ммоль) при 90°C в течение 5 суток. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,008 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,12$ мин, $m/z = 577$ МН⁺.

Примеры 33А и Б. N-(2-{6-(1-Ацетилпиперидин-4-иламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9Н-пурин-2-иламино}этил)гуанидин в смеси 1:1 с N-{2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(пиперидин-4-иламино)-9Н-пурин-2-иламино}этил} гуанидинадиформиатом.

Соединение примера 33 получали аналогично примеру 9, используя 1-(4-аминопиперидин-1-ил)этанон (0,050 г; 0,35 ммоль). Соединения, указанные в заголовке, в соотношении примерно 1:1 получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,25$ и $2,13$ мин, $m/z = 558$ и 516 МН⁺.

Примеры 34А и Б. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(тетрагидротиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол в смеси 1:1 с (2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(1-оксогексагидро-1-лямбда.4-тиопиран-4-иламино)-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола формиатом.

Соединение примера 34 получали аналогично примеру 10, используя тетрагидротиопиран-4-иламин (0,052 г; 0,35 ммоль) и большой избыток (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанола при 90°C в течение 12 суток. Соединения, указанные в заголовке, в смеси 1:1 получали после лиофилизации в виде оранжево-коричневого твердого вещества (0,008 г).

ЖХ/МС система Б $R_t = 2,90$ и $2,50$ мин, $m/z = 582$ и 598 МН⁺.

Пример 35. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Промежуточное соединение 8 (0,046 г; 0,09 ммоль) и 3-(S)-(-)-2-амино-3-фенилпропанол (0,130 г; 0,89 ммоль) в безводном ДМСО (0,5 мл) нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 90°C в течение 177,5 ч. Добавляли еще 3-(S)-(-)-2-амино-3-фенилпропанола (0,130 г; 0,89 ммоль) и нагревали при 90°C в течение 67 ч. Эту реакционную смесь разбавляли до объема 2 мл смесью 1:1 ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, и очищали с использованием автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества кремового цвета (0,017 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,91$ мин, $m/z = 552$ МН⁺.

Пример 36. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(пирролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 36 получали аналогично примеру 35, используя (3R)-(+)-3-аминопирролидин (0,117 г; 0,89 ммоль) при нагревании при 90°C в течение 177,5 ч с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества бежевого цвета (0,020 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,35$ мин, $m/z = 487$ МН⁺.

Пример 37. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиридин-2-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 37 получали аналогично примеру 36 с использованием 2-(2-аминоэтил)пиридина (0,110 г; 0,89 ммоль) при нагревании при 90°C в течение 177,5 ч с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества бежевого цвета (0,020 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,44$ мин, $m/z = 523$ МН⁺.

Пример 38. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-морфолин-4-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 14 (0,020 г; 0,045 ммоль) и 2-этиламинморфолин (0,060 г; 0,46 ммоль) в ДМСО (0,5 мл) нагревали при 90°C в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) в течение 19 ч. Эту реакционную смесь разбавляли до объема 2 мл смесью 1:1 ацетонитрила и воды, содержащей 0,1% муравьиной кислоты, и очищали с использованием автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества бежевого цвета (0,017 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,57$ мин, $m/z = 531$ МН⁺.

Пример 39. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-Аминоциклогексиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 39 получали аналогично примеру 35, используя транс-1,4-диаминоциклогексан (0,101 г; 0,89 ммоль) при нагревании при 90°C в течение 177,5 ч. Дополнительным добавлением транс-1,4-диаминоциклогексана (0,101 г; 0,89 ммоль) с дальнейшим нагреванием при 90°C в течение 67 ч получали соединение, указанное в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества коричневого цвета (0,017 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,21$ мин, $m/z = 515$ МН⁺.

Пример 40. N-{2-[9-[5S-(3-Этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(1-этилпропиламино)-9H-пурин-2-иламино]этил}гуанидина диформиат.

Соединение примера 40 получали аналогично примеру 35, используя этилендиамин (0,054 г; 0,89 ммоль) при нагревании при 90°C в течение 86,5 ч. К этой реакционной смеси добавляли имидазол (0,061 г; 0,89 ммоль) и 1H-пирозолкарбоксамидина гидрохлорид (0,132 г; 0,89 ммоль) и нагревали ее при 90°C в течение 18 ч с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде твердого вещества кремового цвета (0,015 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,45$ мин, $m/z = 503$ МН⁺.

Пример 41. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-Диметилбутиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 3 (0,025 г), 3,3-диметилбутиламин (0,005 г), N,N-диизопротилэтиламин (0,007 г) в изопропанолу (0,7 мл) оставляли стоять при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли, добавляли 2-пиперидиноэтиламин (0,05 мл) и диметилсульфоксид (0,05 мл), и эту смесь нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли 2-пиперидиноэтиламин (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C еще 16 ч. Очисткой автопреп. ВЭЖХ с последующей лиофилизацией получали соединение, указанное в заголовке, в виде желтого твердого вещества (0,005 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,52$ мин, $m/z = 543$ МН⁺.

Пример 42. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этил-изоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 42 получали аналогично примеру 41, используя 4-(2-аминоэтил)морфолин (0,05 мл) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли еще 4-(2-аминоэтил)морфолина (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-

коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,48$ мин, $m/z = 545$ МН⁺.

Пример 43. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-Бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 43 получали аналогично примеру 41, используя бензиламин (0,006 г) при комнатной температуре в течение 16 ч, затем 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламин (0,033 г) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли еще 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламина (0,033 г), и эту смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде твердого вещества кремового цвета (0,009 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,43$ мин, $m/z = 546$ МН⁺.

Пример 44. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-Бензиламино-2-(2-пиперидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 44 получали аналогично примеру 41, используя бензиламин (0,006 г) при комнатной температуре в течение 16 ч, затем 2-пиперидиноэтиламин (0,05 мл) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли еще 2-пиперидиноэтиламина (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-желтого твердого вещества (0,005 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,48$ мин, $m/z = 549$ МН⁺.

Пример 45. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 45 получали аналогично примеру 41, используя (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0,008 г) при комнатной температуре в течение 16 ч, затем 2-пиперидиноэтиламин (0,05 мл) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли еще 2-пиперидиноэтиламина (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C в течение 16 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-желтого твердого вещества (0,006 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,40$ мин, $m/z = 593$ МН⁺.

Пример 46. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(Циклопентиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Промежуточное соединение 14 (0,206 г; 0,471 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (2,2 мл). Аликвоту этого раствора (0,1 мл; 0,021 ммоль) добавляли к циклопентиламину (0,011 г; 0,126 ммоль) в герметично закрытом сосуде емкостью 1 мл (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 90°C в течение 114,75 ч. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде белого

твердого вещества (0,001 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 3,07$ мин, $m/z = 486$ MH^+ .

Пример 47. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(3,4-Диметоксифенилэтиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Соединение примера 47 получали аналогично примеру 46, используя 3,4-диметоксифенилэтиламин (0,023 г; 0,126 ммоль) при 90°C в течение 73,5 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде белого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система А $R_t = 4,28$ мин, $m/z = 582$ MH^+ .

Пример 48. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(4-Тetraгидропираниламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Соединение примера 48 получали аналогично примеру 46, используя тетрагидропиран-4-иламин (0,013 г; 0,126 ммоль) при 90°C в течение 204,75 ч. Добавляли еще тетрагидропиран-4-иламина (0,013 г; 0,126 ммоль). Смесь нагревали при 110°C еще 67 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,001 г).

ЖХ/МС система Б $R_t = 2,73$ мин, $m/z = 502$ MH^+ .

Пример 49. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(1-Бензилпирролидин-3S-1-иламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола формат.

Соединение примера 49 получали аналогично примеру 46, используя (3S)-(+)-1-бензил-3-аминопирролидин (0,022 г; 0,126 ммоль) при 90°C в течение 204,75 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,006 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,59$ мин, $m/z = 577$ MH^+ .

Пример 50. 5-(5R-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-3S,4R-дигидрокситетрагидрофуран-2S-ил)-изоксазол-3-карбальдегидоксимадиформиат.

Смесь N-гидрокси-2-гидроксииминоацетимидоилхлорида (0,016 г; 0,13 ммоль) и промежуточного соединения 28 (0,02 г; 0,044 ммоль) в этилацетате (2 мл) и воде (0,1 мл) энергично перемешивали с твердым бикарбонатом натрия (0,081 г; 0,96 ммоль) при комнатной температуре. Дополнительное количество реагентов [N-гидрокси-2-гидроксииминоацетимидоилхлорида (0,032 г; 0,26 ммоль), твердого бикарбоната натрия (0,162 г; 1,92 ммоль) и воды (0,1 мл)] добавляли на 169,5 ч и следующие 4 суток. После следующих 20 ч эту реакционную смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали этилацетатом (2x3 мл). Объединенный органический раствор выпаривали до коричневой смолы. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке,

после лиофилизации в виде кремово-белого твердого вещества (0,001 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,25$ мин, $m/z = 541$ MH^+ .

Пример 51. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 3 (0,025 г), (S)-(-)-2-амино-3-фенил-1-пропанол (0,008 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,007 г) в изопропаноле (0,7 мл) оставляли стоять при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли 4-(2-аминоэтил)морфолин (0,05 мл) и ДМСО (0,05 мл), и эту смесь нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли 4-(2-аминоэтил)морфолин (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C еще 16 ч. Очисткой автопреп. ВЭЖХ с последующей лиофилизацией получали соединение, указанное в заголовке, в виде белого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,40$ мин, $m/z = 595$ MH^+ .

Пример 52. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-бензиламино-2-(2-пиридин-2-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Промежуточное соединение 3 (0,025 г), бензиламин (0,006 г), N,N-диизопропилэтиламин (0,007 г) в изопропаноле (0,7 мл) оставляли стоять при комнатной температуре в течение 16 ч. Растворитель удаляли в вакууме, добавляли 2-(2-аминоэтил)пиридин (0,05 мл) и диметилсульфоксид (0,05 мл), и эту смесь нагревали в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™) при 90°C в течение 32 ч. Добавляли 4-(2-аминоэтил)морфолин (0,05 мл), и эту смесь нагревали при 110°C еще 16 ч. Очисткой автопреп. ВЭЖХ с последующей лиофилизацией получали соединение, указанное в заголовке, в виде твердого вещества кремового цвета (0,002 г). ЖХ/МС система Б $R_t = 2,56$ мин, $m/z = 543$ MH^+ .

Пример 53. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 53 получали аналогично примеру 46, используя 2-(пиридин-2-иламино)этиламин (0,017 г; 0,126 ммоль) при 90°C в течение 73,5 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде белого твердого вещества (0,005 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,41$ мин, $m/z = 538$ MH^+ .

Пример 54. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-Этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-[3-(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 54 получали аналогично примеру 67, используя промежуточное соединение 23 (0,022 г; 0,04 ммоль). Соедине-

ние, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,25$ мин, $m/z = 545$ МН⁺.

Пример 55. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-Этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 55 получали аналогично примеру 67, используя промежуточное соединение 20 (0,022 г; 0,045 ммоль) при 90-95°C в течение 57 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде кремово-белого твердого вещества (0,008 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,38$ мин, $m/z = 515$ МН⁺.

Пример 56. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-Этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 56 получали аналогично примеру 67, используя промежуточное соединение 21 (0,027 г; 0,045 ммоль) при 90-95°C в течение 57 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде кремово-белого твердого вещества (0,01 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,60$ мин, $m/z = 543$ МН⁺.

Пример 57. (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-Этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 57 получали аналогично примеру 67, используя промежуточное соединение 24 (0,028 г; 0,051 ммоль) при 95°C в течение 16,5 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,002 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,21$ мин, $m/z = 531$ МН⁺.

Пример 58. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-[3-(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Смесь промежуточного соединения 23 (0,022 г; 0,04 ммоль) и 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламина (0,038 г; 0,3 ммоль; получен из соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации небольшим недостатком твердого гидроксида натрия в метаноле и выпаривания любых летучих веществ под струей азота) растворяли в сухом ДМСО (0,1 мл) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 110°C в течение 28,5 ч. Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,001 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,17$ мин, $m/z = 542$ МН⁺.

Пример 59. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)

этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 59 получали аналогично примеру 58, используя промежуточное соединение 20 (0,022 г; 0,045 ммоль) при 110°C в течение 28,5 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,019 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,23$ мин, $m/z = 512$ МН⁺.

Пример 60. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 60 получали аналогично примеру 58, используя промежуточное соединение 21 (0,027 г; 0,045 ммоль) при 110°C в течение 28,5 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде кремово-белого твердого вещества (0,011 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,42$ мин, $m/z = 540$ МН⁺.

Пример 61. (2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 61 получали аналогично примеру 58, используя промежуточное соединение 24 (0,028 г; 0,051 ммоль) при 110°C в течение 16,5 ч. Смесь промежуточного соединения 24 (0,028 г; 0,051 ммоль) и 2-(1-метил-1Н-имидазол-4-ил)этиламина (0,038 г; 0,3 ммоль; получен из соответствующего бисгидрохлорида путем нейтрализации небольшим недостатком твердого гидроксида натрия в метаноле и выпаривания любых летучих веществ под струей азота) растворяли в сухом ДМСО (0,1 мл) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Эту смесь нагревали при 110°C в течение 16,5 ч.

Полученный сырой продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде коричневого твердого вещества (0,007 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,12$ мин, $m/z = 528$ МН⁺.

Пример 62. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 26 (0,110 г; 0,22 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (2,5 мл). Аликвоту этого раствора (0,5 мл; 0,44 ммоль) добавляли к промежуточному соединению 27 (0,060 г; 0,44 ммоль) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 90°C в течение 80 ч. Очисткой с использованием автопреп. ВЭЖХ получали соединение, указанное в заголовке, после лиофилизации

в виде беловатого твердого вещества (0,016 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,52$ мин, $m/z = 602$ МН⁺.

Пример 63. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-пирролидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 63 получали аналогично примеру 62, используя 1-(2-аминоэтил)пирролидин (0,050 г; 0,44 ммоль) при 90°C в течение 80 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде белого твердого вещества (0,024 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,43$ мин, $m/z = 579$ МН⁺.

Пример 64. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-Аминоэтиламино)-6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 64 получали аналогично примеру 62, используя этилендиамин (0,026 г; 0,44 ммоль) при 90°C в течение 20 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде беловатого твердого вещества (0,018 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,36$ мин, $m/z = 525$ МН⁺.

Пример 65. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(3-идбензиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 25 (0,015 г; 0,026 ммоль), растворенное в сухом ДМСО (1,0 мл), добавляли к 2-пиперидиноэтиламину (0,016 г; 0,13 ммоль) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 90°C в течение 76 ч. Очисткой с использованием автопреп. ВЭЖХ получали соединение, указанное в заголовке, после лиофилизации в виде не совсем белого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система А $R_t = 4,56$ мин, $m/z = 592$ МН⁺.

Пример 66. (2R,3R,4S,5S)-2-[2-Этиламино-6-(3-идбензиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола формиат.

Соединение примера 66 получали аналогично примеру 65, используя этиламин (0,017 г; 0,44 ммоль, 70 мас.% раствор в воде) при 90°C в течение 76 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде беловатого твердого вещества (0,004 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,64$ мин, $m/z = 675$ МН⁺.

Пример 67. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Бромизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Смесь промежуточного соединения 18 (0,021 г; 0,037 ммоль) и пиперидин-1-ил-2-этиламина (0,038 г; 0,3 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (0,1 мл) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 90°C в течение 28,5 ч. Полученный сырой

продукт очищали автопреп. ВЭЖХ с получением соединения, указанного в заголовке, после лиофилизации в виде кремово-белого твердого вещества (0,003 г). ЖХ/МС система А $R_t = 3,48$ мин, $m/z = 579$ МН⁺ для C₂₄H₃₅⁷⁹BrN₈O₄.

Пример 68. 5-(5R-{6-(1-Этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-3S,4R-дигидроокситетрагидрофуран-2S-ил)изоксазол-3-карбоновой кислоты этилового эфира диформиат.

Соединение примера 68 получали аналогично примеру 50, используя хлоргидроксииминоуксусной кислоты этиловый эфир (0,02 г; 0,13 ммоль) и твердый бикарбонат натрия (0,081 г; 0,96 ммоль). Дополнительные реагенты [хлоргидроксииминоуксусной кислоты этиловый эфир (0,128 г; 0,845 ммоль), твердый бикарбонат натрия (0,322 г; 3,83 ммоль) и воду (0,1 мл)] добавляли на 169,5 ч и дополнительные реагенты [хлоргидроксииминоуксусной кислоты этиловый эфир (0,04 г; 0,26 ммоль) и твердый бикарбонат натрия (0,162 г; 1,92 ммоль)] добавляли в следующие 4 дня. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде светло-коричневого твердого вещества (0,002 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,39$ мин, $m/z = 570$ МН⁺.

Пример 69. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(2-пирролидин-1-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Промежуточное соединение 29 (0,113 г; 0,25 ммоль) растворяли в сухом ДМСО (7 мл). Аликвоту этого раствора (1 мл; 0,036 ммоль) добавляли к 1-(2-аминоэтил)пирролидину (0,041 г; 0,36 ммоль) в герметично закрытом сосуде (например Reacti-vial™). Смесь нагревали при 90°C в течение 90 ч. Очисткой с использованием автопреп. ВЭЖХ получали соединение, указанное в заголовке, после лиофилизации в виде коричневой смолы (0,005 г). ЖХ/МС система В $R_t = 2,20$ мин, $m/z = 531$ МН⁺.

Пример 70. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 70 получали аналогично примеру 69, используя 2-пиперидиноэтиламин (0,044 г; 0,36 ммоль) при 90°C в течение 90 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде коричневой смолы (0,009 г). ЖХ/МС система В $R_t = 3,39$ мин, $m/z = 545$ МН⁺.

Пример 71: (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 71 получали аналогично примеру 69, используя промежуточное

соединение 27 (0,049 г; 0,36 ммоль) при 90°C в течение 159 ч. Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде бледно-коричневой пены (0,011 г). ЖХ/МС система В R_t = 3,39 мин, m/z = 554 МН⁺.

Пример 72. (2S,3S,4R,5R)-2-(3-Этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил} тетрагидрофуран-3,4-диола диформиат.

Соединение примера 72 получали аналогично примеру 69, используя 3-S(-)-2-амино-3-фенилпропанол (0,054 г; 0,36 ммоль) при 90°C в течение 159 ч.

Соединение, указанное в заголовке, получали после лиофилизации в виде желтой пены (0,006 г). ЖХ/МС система В R_t = 2,79 мин, m/z = 568 МН⁺.

Биологические данные

Соединения примеров тестировали в скрининге (1) (агонистическая активность против подтипов рецепторов), и полученные результаты были следующие:

Пример №	A2a	A3	A1
1	0,52	>436	288,5
2	0,43	>545	88,9
3	1,32	>375	231
4	0,92	>267	109,3
5	0,11	>237	30,1
6	0,49	>393	66,4
7	0,35	>312	≥309,4
8	0,67	>310	49,1
9	2,05	>323	132,3
10	2,07	>180	59,38
11	3,66	>303	32,9
12	3,39	>410	260,3
13	3,03	>146	61,9
14	4,99	>254	77,1
15	3,66	>146	26,05
16	0,35	>1004	442
17	0,34	>298	1172
18	0,72	>460	2580
19	2,41	>295	670,2
20	2,04	>267	310,9
21	1,55	>267	1624,29
22	9,17	>254	8026,2
23	13,4	>282	≥3263
24	0,23	>248	573,6
25	5,46	>198	103,8
26	6,89	>286	273,3
27	3	>273	3,18
28	14,5	>263	165,8
29	5,03	>298	27,24
30	4,58	>257	108,8
31	10,59	>310	577,2
32	3,79	>176	31,75
33	13,44	>365	1281,4
34	2,92	>198	19,86
35	2,53	>223	89,16
36	4,7	>207	68,32

37	2,65	>207	136,56
38	5,29	>737	44,1
39	2,12	>85	86,8
40	3,38	>88	70,53
41	27,39	>395	2907,96
42	41,06	>395	1369,08
43	3,53	>335	672,4
44	10,3	>221	725,4
45	1,93	>189	54,04
46	20,06	>518	148,72
47	10,42	>363	148,34
48	11,48	>363	177,71
49	7,79	>350	28,28
50	7,26	>113	>6188
51	4,86	>340	22,53
52	21,63	>340	1359,98
53	2,11	>229	128,9
54	0,066	>350	10,18
55	0,175	>353	155,3
56	5,19	>525	101,31
57	0,79	>525	80,76
58	0,244	>525	812,2
59	0,13	>385	194,3
60	4,53	≥248,4	155,86
61	0,09	>314	38,58
62	1,03	>303	21,37
63	10,57	>262	148,43
64	16,03	>262	44,21
65	4,74	>262	128,27
66	8,32	>262	189,98
67	2,59	>238	219,1
68	30,23	>113	60,30
69	23,73	>180	298,75
70	27,39	>184	149,86
71	12,75	>184	79,51
72	5,39	>158	23,79

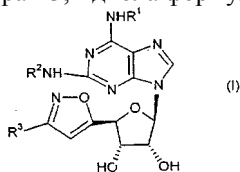
Значения, приведенные в таблице, представляют собой значения EC₅₀ в виде отношения к значению EC₅₀ НЭКА.

Сокращения

ТМСТФС	Триметилсилiltrиформетилсульфонат
ТПП	Тетрагидропиран
ТМС	Триметилсилит
ТФУ	Трифторуксусная кислота
ДМФ	N,N-Диметилформамид
ГМДС	1,1,1,3,3,3-Гексаметилдисулазан
НЭКА	N-Этилкарбоксамидаденозин
ДМАП	4-Диметиламинопиридин
ТЕМПО	2,2,6,6-Тетраметил-1-пиперидинилокси, свободный радикал
ТМСТФС	Триметилсилiltrиформетилсульфонат
ДБУ	1,8-Диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен
БСА	Бистриметилсилацетамид
ДХМ	Дихлорметан
ДАСТ	Диэтиламиносератрифторид
Ph	Фенил
КДИ	Карбонилдиимидазол
НСПВЛС	Нестероидное противовоспалительное лекарственное средство
ТГФ	Тетрагидрофуран
Ac	Ацетил (CH ₃ CO)
Me	Метил
Et	Этил
ДМСО	Диметилсульфоксид

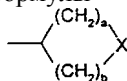
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Производное 2-(пурин-9-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диола формулы (I)



где R^1 и R^2 независимо представляют собой группу, выбранную из

- (1) C_{3-8} циклоалкил-;
- (2) водород;
- (3) арил $_2$ CHCH $_2$ -;
- (4) C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил-;
- (5) C_{1-8} алкил-;
- (6) арил C_{1-6} алкил-;
- (7) $R^4R^5N-C_{1-6}$ алкил-;
- (8) C_{1-6} алкил-CH(CH $_2$ OH)-;
- (9) арил C_{1-5} алкил-CH(CH $_2$ OH)-;
- (10) C_{3-8} циклоалкил, независимо замещенный одной или более чем одной группой $-(CH_2)_pR^6$;
- (11) $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ алкил-;
- (12) группа формулы



или такая группа, в которой один атом углерода метилена, соседний с X, или оба, если таковые существуют, замещены метилом;

- (13) $-C_{1-6}$ алкил-ОН;
- (14) арил; и
- (15) $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ алкил) $_{2-g}$ или $-(CH_2)_fSO_2NH_g$ (арил C_{1-4} алкил) $_{2-g}$;

R^3 представляет собой метил, этил, н-пропил, $-CH(OH)CH_3$, $-(CH_2)_q$ галоген, $-(CH_2)_hY(CH_2)_iH$, $-(CH_2)_kZ$ или $-(CH_2)_kC((CH_2)_lH)=NO(CH_2)_mH$;

Y представляет собой O, S или $N(CH_2)_jH$;

Z представляет собой $-COO(CH_2)_iH$;

a и b независимо представляют собой целое число от 0 до 4 при условии, что a+b находится в пределах от 3 до 5;

f представляет собой 2 или 3, a g представляет собой целое число от 0 до 2;

r представляет собой 0 или 1;

q представляет собой целое число от 0 до 3;

h представляет собой целое число от 0 до 2;

i представляет собой такое целое число от 0 до 2, что h+i находится в пределах от 0 до 3;

j представляет собой такое целое число от 0 до 2, что h+i+j находится в пределах от 0 до 3;

k представляет собой 0 или 1;

l представляет собой такое число 1 или 2, что k+l находится в пределах от 1 до 2;

u и v независимо представляют собой такое число 0 или 1, что k+u+v находится в пределах от 0 до 1;

R^4 и R^5 независимо представляют собой водород, C_{1-6} алкил, арил, арил C_{1-6} алкил- или NR^4R^5 вместе может представлять собой пири-

динил, пирролидинил, пиперидинил, морфолин-ил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)-;

R^6 представляет собой $-NH_2$ или $-NHCOCH_3$;

R^7 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкиларил или $-COC_{1-6}$ алкил;

X представляет собой NR^7 , O, S, SO или SO_2 ;

и его соли и сольваты.

2. Соединение формулы (I) по п.1, где R^3 представляет собой метил, этил или н-пропил, а R^7 представляет собой водород, $-C_{1-6}$ алкил, $-C_{1-6}$ алкиларил или $-COCH_3$.

3. Соединение формулы (I) по п.1 или 2, где R^1 и R^2 оба не представляют собой водород.

4. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой C_{3-8} циклоалкил-, арил $_2$ CHCH $_2$ -, арил C_{1-6} алкил-, C_{1-8} алкил-, арил, $-(CH_2)_fSO_2NH_g(C_{1-4}$ алкил) $_{2-g}$, тетрагидропиран-н-ил или тетрагидротииопиран-н-ил, где n является числом 3 или 4, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил-, водород или $R^4R^5N-C_{1-6}$ алкил-, где NR^4R^5 вместе представляет собой пиперидинил или морфолинил.

5. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой C_{1-6} алкил-CH(CH $_2$ OH)-, 1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-ил, N-ацетилпиперидин-4-ил, 1S-гидрокси-метил-2-фенилэтил, пиперидин-4-ил и 1-оксогексагидро-1.λ.4-тиопиран-4-ил.

6. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-3, где R^1 представляет собой $-CH_2CHPh_2$, $-CH(Et)_2$ или фенилэтил.

7. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-6, где R^2 представляет собой $-C_{1-6}$ алкил-ОН, $H_2NC(=NH)NHC_{1-6}$ алкил-, $R^4R^5NC_{1-6}$ алкил-, где NR^4R^5 вместе представляет собой пиридинил, пиперидинил, морфолинил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил), арил C_{1-5} алкилCH(CH $_2$ OH)-, арил, C_{3-8} циклоалкил C_{1-6} алкил-, тетрагидро-1,1-диоксид тиофен-3-ил, C_{3-8} циклоалкил, C_{1-6} алкил-CH(CH $_2$ OH)-, арил C_{1-6} алкил-, пирролидин-3-ил, 2-оксопирролидин-4-ил, 2-оксопирролидин-5-ил, пиперидин-3-ил, арил C_{1-6} алкил, C_{3-8} циклоалкил, независимо замещенный одной или более чем одной группой $-(CH_2)_pR^6$, или пиперидин-4-ил, в котором кольцевой атом азота возможно замещен C_{1-6} алкилом.

8. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-6, где R^2 представляет собой C_{1-8} алкил или $R^4R^5NC_{1-6}$ алкил-, где R^4 и R^5 независимо представляют собой водород или арил, либо R^4R^5N вместе представляет собой пирролидинил.

9. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-6, где R^2 представляет собой пиперидин-1-илэтил или 2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этил.

10. Соединение формулы (I) по любому из пп.1 и 3-9, где R^3 представляет собой $-CH=NOH$, $-COOCH_3$, $-COOCH_2CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH(OH)CH_3$ или галоген.

11. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-9, где R³ представляет собой метил, этил или n-пропил.

12. Соединение формулы (I) по любому из пп.1 и 3-9, где R³ представляет собой этил или -CH₂OH.

13. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-9, где R³ представляет собой этил.

14. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-13, где R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил, арил, арилC₁₋₆алкил-, либо NR⁴R⁵ вместе может представлять собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

15. Соединение формулы (I) по любому из пп.1-13, где R⁴ и R⁵ независимо представляют собой водород, C₁₋₆алкил или арил, либо NR⁴R⁵ вместе представляет собой пирролидинил, пиперидинил или морфолинил.

16. Соединение формулы (I), которое представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его соль или сольват.

17. Соединение формулы (I), которое представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-фенэтиламино-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-тетрагидрофуран-3,4-диол или его соль или сольват.

18. Соединение формулы (I), которое представляет собой (2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол или его соль или сольват.

19. Соединение формулы (I), которое представляет собой (2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол или его соль или сольват.

20. Соединение формулы (I), которое представляет собой

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-гидроксиэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(циклопентиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

N-{2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(тетрагидропиран-4-иламино)-9H-пурин-2-иламино]этил}гуанидин;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(3-фтор-4-гидроксифениламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-9H-пурин-6-иламино]этансульфоновой кислоты метиламид;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиридин-2-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

4-(2-[6-амино-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино]этил)бензолсульфонамид;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-аминоциклогексиламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(3-иодбензиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-циклогексилэтиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(2-циклогексилэтиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

N-(2-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино]этил)гуанидин;

N-(4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетра-

гидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино} циклогексил)ацетамид;

2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(2-гуанидиноэтиламино)-9H-пурин-6-иламино] этансульфоновой кислоты метиламид;

N-(2-{6-(1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-иламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино} этил)гуанидин;

2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-9H-пурин-6-иламино]-этансульфоновой кислоты метиламид;

1-{4-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-9H-пурин-6-иламино]пиперидин-1-ил} этанон;

1-(4-{2-(транс-4-аминоциклогексиламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-6-иламино} пиперидин-1-ил)этанон;

(2R,3R,4S,5S)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(2-пиридин-2-илэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-иламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-аминоциклогексиламино)-6-(1,1-диоксогексагидро-1.λ.6-тиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

N-(2-{6-(1-ацетилпиперидин-4-иламино)-9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-9H-пурин-2-иламино} этил)гуанидин;

N-{2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(пиперидин-4-иламино)-9H-пурин-2-иламино]этил} гуанидин;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(тетрагидропиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-6-(1-оксогексагидро-1.λ.4-тиопиран-4-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(пирролидин-3R-иламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиридин-2-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-морфолин-4-ил-этиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(транс-4-аминоциклогексиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

N-{2-[9-[5S-(3-этилизоксазол-5-ил)-3R,4S-дигидрокситетрагидрофуран-2R-ил]-6-(1-этилпропиламино)-9H-пурин-2-иламино]этил} гуанидин;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)-тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(3,3-диметилбутиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-бензиламино-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-бензиламино-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(циклопентиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(3,4-диметоксифенилэтиламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(4-тетрагидропираниламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(1-бензилпирролидин-3S-1-иламино)-6-(1-этилпропиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

5-(5R-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-3S,4R-дигидрокситетрагидрофуран-2S-ил)изоксазол-3-карбальдегидоксим;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-морфолин-4-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-бензиламино-2-(2-пиридин-2-илэтиламино)-пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-[3-

(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]-тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-гидроксиметилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-[3-(1-гидроксиэтил)изоксазол-5-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-метилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-5-(3-пропилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-(2-пирролидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-(2-аминоэтиламино)-6-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(3-иодбензиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2R,3R,4S,5S)-2-[2-этиламино-6-(3-иодбензиламино)пурин-9-ил]-5-(3-этилизоксазол-5-ил)тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-бромизоксазол-5-ил)-5-[6-(1-этилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

5-(5R-{6-(1-этилпропиламино)-2-[2-(1-метил-1H-имидазол-4-ил)этиламино]пурин-9-ил}-3S,4R-дигидрокситетрагидрофуран-2S-ил)-изоксазол-3-карбоновой кислоты этиловый эфир;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(2-пирролидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-[6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(2-пиперидин-1-илэтиламино)пурин-9-ил]тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-[2-(пиридин-2-иламино)этиламино]пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

(2S,3S,4R,5R)-2-(3-этилизоксазол-5-ил)-5-{6-(1S-гидроксиметил-2-метилпропиламино)-2-(1S-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)пурин-9-ил}тетрагидрофуран-3,4-диол;

либо соль или сольват любого из них.

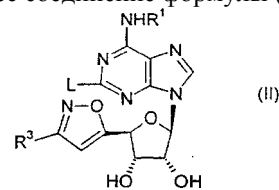
21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемую соль или сольват в смеси с одним или более чем одним физиологически приемлемым разбавителем или носителем.

22. Соединение формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемая соль или сольват для применения в качестве фармацевтического средства.

23. Применение соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата в производстве лекарства для лечения воспалительных заболеваний, например астмы или хронического обструктивного легочного заболевания (ХОЛЗ).

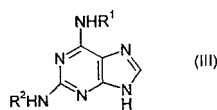
24. Способ лечения или профилактики воспалительных заболеваний, например астмы или хронического обструктивного легочного заболевания (ХОЛЗ), при котором пациенту вводят эффективное количество соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

25. Способ получения соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (II)

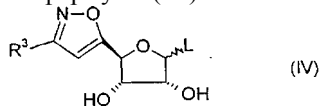


где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное с соединением формулы R²NH₂ или его защищенным производным, где R² является таким, как определено в любом из пп.1, 3, 7-9 и 16-20, с последующим удалением любой из защитных групп, и, если желательно или необходимо, превращают соединение формулы (I) или его соль в другую его соль.

26. Способ получения соединения формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (III)

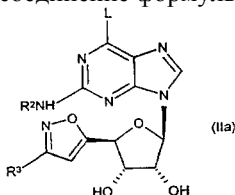


где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, а R² является таким, как определено в любом из пп.1, 3, 7-9 и 16-20, с соединением формулы (IV)



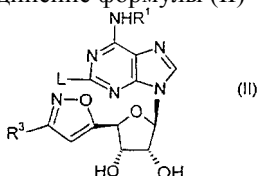
где R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенным производным, с последующим удалением любой из защитных групп, и, если желательно или необходимо, превращают соединение формулы (I) или его соль в другую его соль.

27. Способ получения соединений формулы (I), как оно определено в любом из пп.1-20, при котором подвергают взаимодействию соответствующее соединение формулы (IIa)



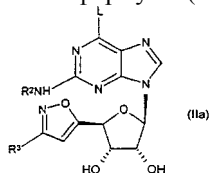
где R² является таким, как определено в любом из пп.1, 3, 7-9 и 16-20, R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное с соединением формулы R¹NH₂ или его защищенным производным, где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20.

28. Соединение формулы (II)



где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

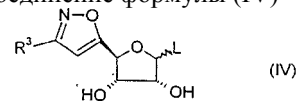
29. Соединение формулы (IIa)



где R² является таким, как определено в любом из пп.1, 3, 7-9 и 16-20, R³ является таким, как

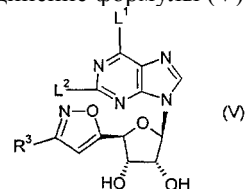
определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

30. Соединение формулы (IV)



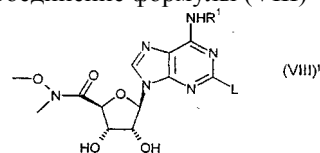
где R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

31. Соединение формулы (V)



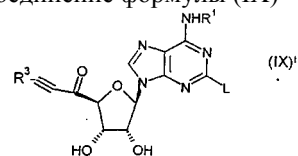
где R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L¹ и L² независимо представляют собой уходящую группу, или его защищенное производное.

32. Соединение формулы (VIII)¹



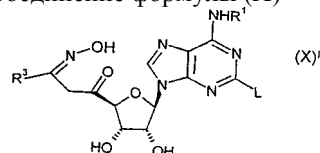
где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

33. Соединение формулы (IX)¹



где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

34. Соединение формулы (X)¹



где R¹ является таким, как определено в любом из пп.1, 3-6 и 16-20, R³ является таким, как определено в любом из пп.1, 2, 10-13 и 16-20, а L представляет собой уходящую группу, или его защищенное производное.

