

(19) C2 (11) 103195 (13) UA

(98) вул. Дмитрівська, 56б, офіс 1, м. Київ, 01054

(85) 2011-03-11

(74) Крилова Надія Іванівна, (UA)

(45) [2013-09-25]

(43) [2011-04-11]

(24) 2013-09-25

(22) 2009-08-07

(12) Патент України (на 20 р.)

(21) а201100703

(46) 2021-10-27

(86) 2009-08-07 PCT/EP2009/060265

(30) 61/087,777 2008-08-11 US

(54) ПОХІДНІ ПУРИНУ ДЛЯ ЗАСТОСУВАННЯ У ЛІКУВАННІ АЛЕРГІЙ, ЗАПАЛЬНИХ ТА ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ПРО
ИЗВОДНЫЕ ПУРИНА ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЙ, ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ PURINE
DERIVATIVES FOR USE IN THE TREATMENT OF ALLERGIC, INFLAMMATORY AND INFECTIOUS DISEASES

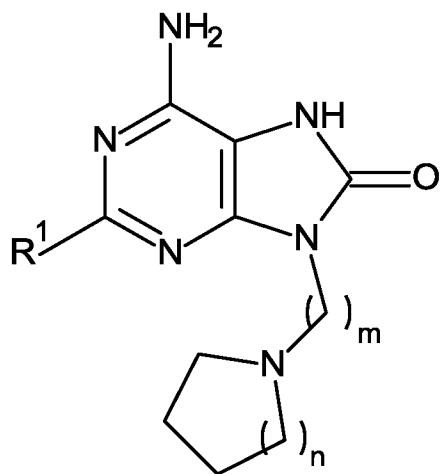
(56) WO 2008/114008 A1; 25.09.2008 2 WO 2007/142755 A2; 13.12.2007 2 EP 1 939 198 A1; 02.07.2008 2 WO 2008/101867 A1; 28.08.2008 2

(71) US ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК US ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК US GLAXOSMITHKLINE LLC

(72) GB Біггадік Кейт GB Биггадик Кейт GB Biggadike, Keith GB Кое Даян Мери GB Кое Даян Мери GB Сое, Diane,
Mary GB Левелл Ціа К'юн GB Левелл Циа Кьюн GB Lewell, Xiao, Qing GB Мітчелл Шарлотт Джейн GB Митчелл Шарлотт Д
жейн GB Mitchell, Charlotte, Jane GB Сміт Стефан Аллан GB Смит Стефан Аллан GB Smith, Stephen, Allan GB Тривед
і Найміша GB Триведи Наймиша GB Trivedi, Naimisha

(73) US ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК US ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛК US GLAXOSMITHKLINE LLC

Изобретение касается соединения формулы (I)



, (I)

где:

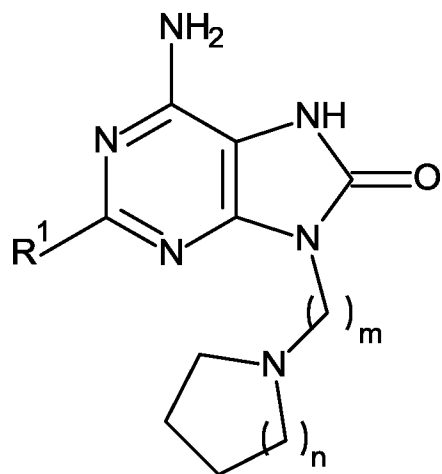
R¹ - C₁₋₆алкиламино, C₁₋₆алкокси или C₃₋₇циклоалкилокси;

m - целое и равно 3-6; n - целое и равно 0-4;

его солей, которые являются индукторами интерферона человека.

Соединения, которые индуцируют интерферон человека, могут быть полезными в лечении разных расстройств, например в лечении аллергических болезней и других воспалительных состояний, например аллергического ринита и астмы, в лечении инфекционных болезней и рака, и могут также быть полезными как активаторы вакцин.

Винахід стосується сполуки формули (I)



, (I)

де:

R^1 - C_{1-6} алкіламіно, C_{1-6} алкокси або C_{3-7} циклоалкілокси;

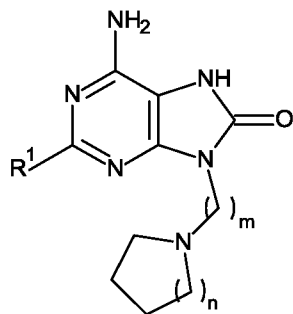
m - ціле і дорівнює 3-6; n - ціле і дорівнює 0-4;

її солей, які є індукторами інтерферону людини.

Сполуки, які індують інтерферон людини, можуть бути корисними у лікуванні різних розладів, наприклад у лікуванні алергічних хвороб і інших запальних станів, наприклад алергічного риніту і астми, у лікуванні інфекційних хвороб і раку і можуть також бути корисними як активатори вакцин.

Compounds of formula (I): wherein R^1 is C_{1-6} alkylamino, C_{1-6} alkoxy, or C_{3-7} cycloalkyloxy, m is an integer having a value of 3 to 6; n is an integer having a value of 0 to 4; and salts thereof are inducers of human in-terferon. Compounds which induce human interferon may be useful in the treatment of various disorders, for example the treatment of allergic diseases and other inflammatory conditions for example allergic rhinitis and asthma, the treatment of infectious diseases and cancer, and may also be useful as vaccine adjuvants.

1. Сполука формули (I):



, (I)

де:

R¹ - C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкокси або C₃₋₇циклоалкілокси;

m - ціле і дорівнює 3-6;

n - ціле і дорівнює 0-4;

за умови, що, коли m = 3 і n = 1, то R¹ не є н-бутилокси;

або її сіль.

2. Сполука за п. 1 або її сіль, в якій R¹ - н-бутилокси.

3. Сполука за п. 1 або її сіль, в якій R¹ - (1S)-1-метилбутилокси.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її сіль, в якій m - ціле і дорівнює 4-6.

5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її сіль, в якій n - ціле і дорівнює 2-4.

6. Сполука або її сіль, вибрана з групи, яку складають:

6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(1-піролідиніл)гексил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он;

6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)гексил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он;

6-аміно-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он;

6-аміно-9-[4-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)бутил]-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он;

6-аміно-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он і

6-аміно-9-[5-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)пентил]-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он;

і їх солі.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, яка має форму фармацевтично прийнятної солі.

8. Сполука, яка є 6-аміно-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-9-[5-(1-піперидиніл)-пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-оном або його сіллю.

9. Сполука, яка є 6-аміно-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-9-[5-(1-піперидиніл)-пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-оном або його фармацевтично прийнятною сіллю.

10. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, яка має форму вільної основи.

11. Сполука, яка є 6-аміно-2-[[1S]-1-метилбутил]окси}-9-[5-(1-піперидиніл)-пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-оном як вільною основою.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка призначена для терапії.

13. Сполука за будь-яким з пп. 10-11, яка призначена для терапії.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка призначена для лікування алергічних хвороб і інших запальних станів, інфекційних хвороб або раку.

15. Сполука за будь-яким з пп. 10-11, яка призначена для лікування алергічних хвороб і інших запальних станів, інфекційних хвороб або раку.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка призначена для лікування алергічного риніту.

17. Сполука за будь-яким з пп. 10-11 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка призначена для лікування алергічного риніту.

18. Сполука за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятна сіль, яка призначена для лікування астми.

19. Сполука за будь-яким з пп. 10-11, яка призначена для лікування астми.

20. Спосіб лікування алергічних хвороб і інших запальних станів, за яким суб'єкту, що потребує цього, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі, або сполуки за будь-яким з пп. 10 або 11.

21. Спосіб лікування алергічного риніту, за яким суб'єкту, що потребує цього, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі, або сполуки за будь-яким з пп. 10 або 11.

22. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

23. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 10-11 і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

24. Спосіб лікування або попередження хвороби, за яким суб'єкту, що страждає від цієї хвороби або є сприйнятливим до неї, вводять вакцинну композицію, яка містить антиген або антигенну композицію і сполуку за будь-яким з пп. 10-11.

25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятної солі, або сполуки за будь-яким з пп. 10-11 у виготовленні медикаменту для лікування алергічних хвороб і інших запальних станів.

26. Застосування за п. 25, де лікування є лікуванням алергічного риніту.

27. Комбінація, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-9 або її фармацевтично прийнятну сіль, або сполуку за будь-яким з пп. 10-11 і щонайменше один інший терапевтично активний агент.

Винахід належить до сполук, способів їх приготування, композицій, що містять їх, їх використання у лікуванні різних розладів, зокрема, алергічних хвороб і інших запальних станів, наприклад, алергічного риніту і астми, інфекційних хвороб, раку і як активаторів вакцини.

Хребці постійно знаходяться під загрозою інвазії мікроорганізмів і створили механізми імунного захисту для знищення інфекційних патогенів. У ссавців ця імунна система включає дві лінії: природний імунітет і набутий імунітет. Першою лінією захисту організму є природна система, опосередкована макрофагами і дендритними клітинами. Набутий імунітет забезпечує усунення патогенів на пізнішій стадії інфекції і забезпечує створення імунологічної пам'яті. Набутий імунітет є високоспецифічним внаслідок наявності широкого набору лімфоцитів з антигено-специфічними рецепторами, які зазнали генної перебудови.

Раніше вважали, що природна імунна реакція є неспецифічною, але тепер відомо, що існує дискримінація власними і іншими різними патогенами. Природна імунна система розпізнає мікроб за допомогою деякої кількості гермінативно кодованих розпізнавальних рецепторів (PRR), які мають ряд важливих характеристик.

Толоподібні рецептори (TLR) є родиною десяти розпізнавальних рецепторів, описаних у людини. TLR експресовано головним чином природними імунними клітинами і їх роллю є моніторинг довкілля у пошуку ознак інфекції і, після активації, мобілізація захисних механізмів, спрямованих на знищення прониклих патогенів. Ранні природні імунні реакції, ініційовані TLR, обмежують розповсюдження інфекції, а прозапальні цитокіни і хемокіни, які вони індують, викликають поповнення і активацію антигенних клітин, В клітин і Т клітин. TLR можуть модулювати природу адаптивних імунних реакцій, отримуючи належний захист через активацію дендритних клітин і вивільнення цитокінів (Akira S. et al, *Nat. Immunol.*, 2001: 2, 675-680). Профіль реакції, забезпеченої різними агоністами TLR, залежить від типу активованих клітин.

TLR7 є членом підгрупи TLR (TLR 3, 7, 8 і 9), локалізованим у ядерній частині клітини, де він спеціалізується на виявленні нуклеїнових кислот. TLR7 грає ключову роль у антивірусному захисті завдяки розпізнаванню ssPHK (Diebold S.S. et al, *Science*, 2004: 303, 1529-1531; і Lund J. M. et al, *PNAS*, 2004: 101, 5598-5603). TLR7 має обмежений профіль експресії у людини і експресується, головним чином, В клітинами і плазмацитоїдними дендритними клітинами (pDC) і, у меншій мірі, моноцитами. Плазмацитоїдні DC утворюють унікальну популяцію лімфоїдних дендритних клітин (0,2-0,8 % периферійних кров'яних мононуклеарних клітин (PBMC)), які належать до первинного типу І клітин, які продукують інтерферон і секретують високі рівні інтерферону-альфа (IFN α) і інтерферону-бета (IFN β) у відповідь на вірусні інфекції (Liu Y-J, *Annu. Rev. Immunol.*, 2005: 23, 275-306).

Алергічні хвороби пов'язані з зумовленою Th2 імунною реакцією на алергени. Реакції Th2 пов'язані з підвищеними рівнями IgE, які внаслідок їх дії на мастові клітини, сприяють гіперчутливості до алергенів, яка виявляється у симптомах, наприклад, в алергічному риніті. У здорових осіб імунна реакція на алергени є більш збалансованою з змішаною реакцією Th2/Th1 і регуляторних Т клітин. Було показано, що ліганди TLR7 знижують вивільнення цитокінів Th2, поліпшують вивільнення цитокінів Th1 *in vitro* і знижують запальні реакції типу Th2 в алергічних легеневих моделях *in vivo* (Fili L. et al, *J. All. Clin. Immunol.*, 2006: 118, 511-517; Moisan J. et al, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995; Tao et al, *Chin. Med. J.*, 2006: 119, 640-648). Отже, ліганди TLR7 можуть відновлювати баланс імунної реакції у алергіків і модифікувати хворобу.

Головними у ефективній природній імунній реакції у ссавців є механізми, які викликають індуквання інтерферонів і інших цитокінів, які діють на клітини, породжуючи ряд явищ. Ці явища можуть включати активацію експресії антиінфекційного гену, активацію присутності антигену у клітинах для створення сильного специфічного до антигену імунітету і сприяння фагоцитозу у фагоцитних клітинах.

Інтерферон бував вперше описаний як агент, здатний захистити клітину від вірусної інфекції (Isaacs & Lindemann, *J. Virus Interference. Proc. R. Soc. Lon. Ser. B. Biol. Sci.* 1957: 147, 258-267). У людини інтерферони типу І є родиною споріднених протеїнів, кодованих генами у хромосомах і з кодуванням щонайменше 13 ізоформ інтерферону-альфа (IFN α) і одної ізоформи інтерферону-бета (IFN β). У рекомбінантний IFN α була вперше виявлена біологічна терапевтичність і його важливість у терапії вірусних інфекцій і раку. Забезпечуючи антивірусну активність у клітині, інтерферони, як відомо, є потужними модуляторами імунної реакції, діючи на клітини імунної системи.

Першочерговою терапією проти вірусу гепатиту С (HCV) можуть бути комбінації інтерферонів, високоефективні у зниженні вірусного навантаження у деяких суб'єктів шляхом припинення реплікації вірусів. Однак, деякі пацієнти не показують постійної вірусної реакції і у цих пацієнтів вірусне навантаження є неконтрольованим. Крім того терапія з ін'єкціями інтерферону може бути пов'язана з рядом небажаних шкідливих явищ, які, як було показано, погано впливають на результати лікування (Dudley T, et al, *Gut.*, 2006: 55(9), 1362-3).

Введення низькомолекулярних сполук, здатних стимулювати природну імунну реакцію, включаючи активацію інтерферонів типу I і інших цитокінів, може стати важливою стратегією у лікуванні або відвертанні хвороб людини, включаючи вірусні інфекції. Такий тип імуномодуляційної стратегії дозволяє ідентифікувати сполуки, які можуть бути корисними не лише при інфекційних хворобах, але також у лікуванні раку (Krieg. *Curr. Oncol. Rep.*, 2004: 6(2), 88-95), алергічних хвороб (Moisan J. et al, *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2006: 290, L987-995), інших запальних станів, наприклад, хвороби подразненого кишечника (Rakoff-Nahoum S., *Cell.*, 2004, 23, 118(2): 229-41), і як активатори вакцини (Persing et al. *Trends Microbiol.* 2002: 10(10 Suppl), S32-7).

У тваринних моделях імікімоди показали активаторну активність топічно (Adams S. et al, *J. Immunol.*, 2008, 181:776-84; Johnston D. et al, *Vaccine*, 2006, 24:1958-65) або системно (Fransen F. et al, *Infect. Immun.*, 2007, 75:5939-46). Ресиквінод і інші споріднені агоністи TLR7/8, як було показано, також мають активаторну активність (Ma R. et al, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2007, 361:537-42; Wille-Reece U. et al, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2005, 102:15190-4; Wille-Reece U. et al, US2006045885 A1).

Механізми, які ведуть до індукування інтерферонів типу I, є зрозумілими лише частково. Одним механізмом, який може викликати індукування інтерферону у багатьох типах клітин, є розпізнавання двоспіральної вірусної РНК геліказами РНК RIG-I і MDA5. Цей механізм вважається первинним механізмом, яким інтерферони індукуються інфекцією клітин вірусом Сендаля (Sendai).

Іншими механізмами індукування інтерферонів є залежні від TLR сигнальні явища. У людини плазмацитоїдні дендритні клітини (pDC), які є професійними клітинами, що виробляють інтерферон, можуть створити значну кількість інтерферонів у реакції, наприклад, на вірусну інфекцію. Було показано, що ці pDC здебільшого експресують TLR7 і TLR9 і стимуляція цих рецепторів вірусною РНК або ДНК може індукувати експресію інтерферону-альфа.

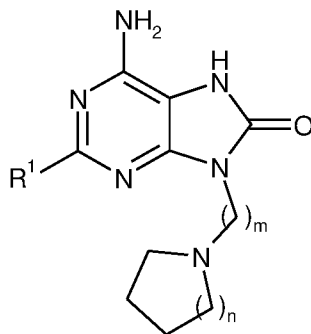
Були описані олігонуклеотидні агоністи TLR7 і TLR9 і низькомолекулярні базовані на пурині агоністи TLR7, які можуть індукувати інтерферон-альфа з клітин цього типу у тварин і людини (Takeda K. et al, *Annu. Rev. Immunol.*, 2003: 21, 335-76). Агоністи TLR7 включають імідазохінолінові сполуки, наприклад, імікімод і ресикімод, аналоги оксоаденіну і аналоги нуклеозиду, наприклад, локсорибін і 7-тіа-8-оксогуанозин, які, як відомо, індукують інтерферон-альфа. У заявці WO 2008/114008 описано 9-заміщені-8-оксоаденінові сполуки як модулятори TLR7.

Залишається незрозумілим, як низькомолекулярні пуриноподібні сполуки можуть індукувати інтерферони типу I і інші цитокіни, оскільки молекулярні об'єкти цих відомих індукторів не були ідентифіковані. Однак, були розроблені аналітичні стратегії для характеристики низькомолекулярних індукторів інтерферону IFN α людини (незалежно від механізм), які базуються на стимуляції первинних людських донорських клітин сполукам, які описані нижче.

Було показано, що деякі сполуки винаходу є індукторами людського інтерферону і можуть мати поліпшений профіль порівняно відомими індукторами людського інтерферону, наприклад, більшу потужність кращу селективність до IFN α порівняно з TNF α . Наприклад, деякі сполуки винаходу показують більш, як 1000-разову селективність для індукування IFN α порівняно з індукуванням TNF α . Сполуки, які індукують людський інтерферон, можуть бути корисними у лікуванні різних розладів, наприклад, у лікуванні алергічних хвороб і інших запальних станів, наприклад, алергічного риніту і астми, у лікуванні інфекційних хвороб і раку і можуть також бути корисними як активатори вакцини.

Деякі сполуки винаходу є потужними імуномодуляторами і тому потребують обережного використання.

У першому аспекті запропоновано сполуки формули (I):



(I)

де:

R¹ - C₁₋₆алкіламіно, C₁₋₆алкокси, або C₃₋₇циклоалкілокси;

m - ціле і дорівнює 3 - 6;

n - ціле і дорівнює 0 - 4;

за умови, що, коли m = 3 і n = 1, то R¹ не є n-бутилокси;
і їх солі.

У ще одному втіленні R¹ - C₁₋₆алкіламіно або C₁₋₆алкокси.

В іншому втіленні R¹ - n-бутилокси.

В іншому втіленні R¹ - n-бутиламіно.

В іншому втіленні R¹ - (1S)-1-метилбутилокси.

В іншому втіленні R¹ - (1S)-1-метилпропілокси.

В іншому втіленні R¹ - (1S)-1-метилпентилокси.

В іншому втіленні R¹ - 1-метилетилокси.

В іншому втіленні R¹ - циклобутилокси.

В іншому втіленні R¹ - циклопентилокси.

В іншому втіленні R¹ - циклогексилокси.

В іншому втіленні R¹ - (1R)-1-метилбутиламіно.

В іншому втіленні R¹ - (1S)-1-метилбутиламіно.

В іншому втіленні m = 3.

В іншому втіленні m = 4.

В іншому втіленні m = 5.

В іншому втіленні m - ціле і дорівнює 4 - 6.

В іншому втіленні m = 6.

В іншому втіленні n = 0.

В іншому втіленні n = 1.

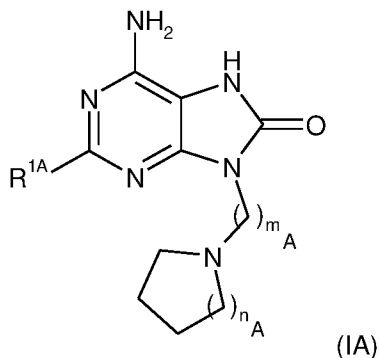
В іншому втіленні n = 2.

В іншому втіленні n = 3.

В іншому втіленні n = 4.

В іншому втіленні n - ціле і дорівнює 2 - 4.

В іншому аспекті підгрупою сполук формули (I) є сполуки формули (IA):



де:

R^{1A} - C₁₋₆алкіламіно або C₁₋₆алкокси;

m_A - ціле і дорівнює 3 - 6;

n_A - ціле і дорівнює 0 - 4;

і їх солі.

В іншому втіленні R^{1A} - n-бутилокси.

В іншому втіленні R^{1A} - n-бутиламіно.

В іншому втіленні R^{1A} - (1S)-1-метилбутилокси.

В іншому втіленні R^{1A} - (1S)-1-метилпропілокси.

В іншому втіленні R^{1A} - (1S)-1-метилпентилокси.

В іншому втіленні R^{1A} - 1-метилетилокси.

В іншому втіленні R^{1A} - (1R)-1-метилбутиламіно.

В іншому втіленні R^{1A} - (1S)-1-метилбутиламіно.

В іншому втіленні m_A = 4.

В іншому втіленні m_A = 5.

В іншому втіленні m_A = 6.

В іншому втіленні n_A = 0.

В іншому втіленні n_A = 1.

В іншому втіленні n_A = 2.

В іншому втіленні n_A = 3.

В іншому втіленні n_A = 4.

В іншому аспекті запропоновано сполуки формули (IA) і їх солі, визначені вище, де m - ціле і дорівнює 4 - 6.

Іншим аспектом винаходу є сполуки формули (IA) і їх солі, визначені вище, за умови, що 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он виключено.

В іншому аспекті винахід включає сполуки формули (I) і їх солі за умови, що 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он і його солі виключено.

В іншому аспекті винахід включає сполуки формули (IA) і їх солі, визначені вище, де m - ціле і дорівнює 4 - 6 і 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он і його солі виключено.

В іншому аспекті винахід включає сполуки формули (IA) і їх солі, визначені вище, за умови, що 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он і 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он і їх солі виключено.

Приклади сполук формули (I), перелічені далі, є ще одним аспектом винаходу:

6-аміно-9-[3-(1-ацетидиніл)пропіл]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-9-[4-(1-ацетидиніл)бутил]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(1-піролідиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-9-[5-(1-ацетидиніл)пентил]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(1-піролідиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1(2Н)-азоциніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(1-піролідиніл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(1-піперидиніл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилпентил]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилетил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(циклобутилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(циклопентилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-(циклогексилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1R)-1-метилбутил]аміно]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]аміно]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он, і
6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он;
і їх солі.

В іншому втіленні винахід включає 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он або його сіль.

В іншому втіленні винахід включає 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он або його фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому втіленні винахід включає 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он як вільну основу.

Ще одним аспектом винаходу є сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, призначені для використання у терапії.

Винахід включає також 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он або його фармацевтично прийнятну сіль, призначені для використання у

Винахід включає також використання 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону як вільної основи у виготовленні медикаменту для лікування алергічного риніту.

Винахід включає також використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування астми.

Винахід включає також використання 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону або його фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування астми.

Винахід включає також використання 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону як вільної основи у виготовленні медикаменту для лікування астми.

Винахід включає також спосіб лікування алергічних хвороб і інших запальних станів інфекційних хвороб і раку, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування алергічних хвороб і інших запальних станів інфекційних хвороб і раку, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону або його фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування алергічних хвороб і інших запальних станів інфекційних хвороб і раку, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону як вільної основи.

Винахід включає також спосіб лікування алергічного риніту, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування алергічного риніту, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону або його фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування алергічного риніту, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону як вільної основи.

Винахід включає також спосіб лікування астми, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування астми, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону або його фармацевтично прийнятної солі.

Винахід включає також спосіб лікування астми, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону як вільної основи.

Винахід включає в іншому аспекті комбінацію, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль разом з щонайменше одним іншим терапевтично активним агентом.

Винахід включає в іншому аспекті комбінацію, яка включає 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он або його фармацевтично прийнятну сіль разом з щонайменше одним іншим терапевтично активним агентом.

Винахід включає в іншому аспекті комбінацію, яка включає 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он як вільну основу разом з щонайменше одним іншим терапевтично активним агентом.

Винахід, крім того, включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

Винахід, крім того, включає фармацевтичну композицію, яка містить 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он або його фармацевтично прийнятну сіль і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

Винахід, крім того, включає фармацевтичну композицію, яка містить 6-аміно-2-[[{(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он як вільну основу і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

Винахід включає в іншому аспекті спосіб приготування фармацевтичної композиції, який включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з одним або

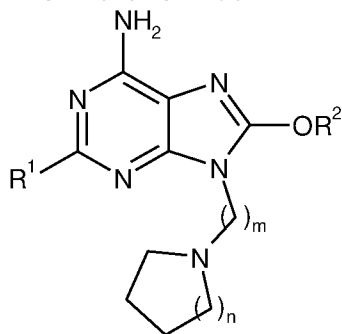
більше фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

Винахід, крім того, включає спосіб приготування фармацевтичної композиції, який включає змішування 6-аміно-2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-ону або його фармацевтично прийнятної солі з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

Винахід, крім того, включає спосіб приготування фармацевтичної композиції, який включає змішування 6-аміно-2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-ону як вільної основи з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

Одним з аспектів винаходу є спосіб приготування сполук формули (I) і їх солей, описаний тут.

Отже, винахід включає спосіб приготування сполуки формули (I), який включає зняття захисту сполуки формули (II):



(II)

де R¹, m, і n визначено вище для сполуки формули (I), а R² - C₁₋₆алкіл, і після цього, якщо потрібно, виконання, як варіант, одної або більше таких операцій:

- (i) видалення будь-якої необхідної захисних груп;
- (ii) приготування солі приготовленої у такий спосіб сполуки.

Винахід включає усі комбінації втілень і аспектів, описаних тут.

Винахід описано у термінах, відомих і схвалених фахівцями. Для кращого розуміння для деяких термінів наведено визначення. Ці визначення не слід розглядати як такі, що не є узгодженими з звичайним значенням, крім того, будь-який термін, що не був визначений, використовуються у звичайному загальноприйнятному значенні. Усі терміни, використані тут для опису винаходу, дозволяють звичайному фахівцю зрозуміти винахід у його повному об'ємі, не обмежуючи його.

Термін "алкіл" включає як лінійні, так і розгалужені ланцюгові аліфатичні ізомери відповідного алкілу, який має до 6 атомів карбону, наприклад, до 4 атомів карбону або до 2 атомів карбону. Це визначення придатне також, коли алкільна група є частиною іншої групи, наприклад, алкіламіно- або алкоксигрупи. Прикладами таких алкільних груп і груп, що містять алкільні групи, є C₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкіламіно, і C₁₋₆алкокси.

Термін "циклоалкіл" стосується моноциклічних алкільних груп, які містять 3-7 атомів карбону, наприклад, 4 або 5 атомів карбону, або 6 атомів карбону. Цей термін придатен також, коли циклоалкільна група є частиною іншої групи, наприклад, циклоалкоксигрупи. Прикладами циклоалкільних груп є циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Терміни "гетероцикл" або "гетероцикліл" стосуються моноциклічного насиченого гетероциклічного аліфатичного кільця з 3-7 атомами карбону і одним гетероатомом, яким є нітроген. Такими гетероциклічними кільцями є ацетидин або ацетидиніл, піролідин або піролідиніл, піперидин або піперидиніл, гексагідроазепін або гексагідроазепініл і октагідроазоцин або гексагідро-(2H)-азоциніл.

Термін "галоген" стосується йоду, бром, хлору або флуору, звичайно бром, хлору або флуору.

Посилання на сполуки винаходу означають сполуку формули (I) як вільну основу або як сіль, наприклад, фармацевтично прийнятну сіль.

Солі сполук формули (I) включають фармацевтично прийнятні солі і солі, які можуть не бути фармацевтично прийнятними, але можуть бути корисними у приготуванні сполук формули і їх фармацевтично прийнятних солей. Солі можуть походити від неорганічних або органічних кислот, або деяких неорганічних або органічних основ.

Винах включає усі можливі стехіометричні і нестехіометричні форми солей сполук формули (I).

Прикладами солей є фармацевтично прийнятні солі, які включають кислото-адитивні солі і

осново-адитивні солі (див. Berge et al., J. Pharm. Sci., 66:1-19 (1977)).

Приклади фармацевтично прийнятних кислото-адитивних солей сполуки формули (I) включають гідробромідні, гідрохлоридні, сульфатні, р-толуолсульфонатні, метансульфонатні, нафталінсульфонатні і фенілсульфонатні солі.

Соли можуть бути отримані добре відомими способами, наприклад, осадженням з розчину з подальшою фільтрацією або випарюванням розчинника.

Звичайно фармацевтично прийнятні кислото-адитивні солі можуть бути отримані реакцією сполуки формули (I) з належною сильною кислотою (наприклад, гідробромною, гідрохлорною, сульфуровою, р-толуолсульфоною, метансульфоною або нафталінсульфоною кислотами), як варіант, у придатному розчиннику, наприклад, органічному розчиннику, з подальшою ізоляцією, наприклад, кристалізацією і фільтрацією.

Деякі органічні сполуки можуть утворювати комплекси з розчинниками, у яких вони беруть участь у реакції або з яких вони осаджуються або кристалізуються. Ці комплекси є відомими як "сольвати". Наприклад, комплекс з водою є "гідратом". Розчинники з високою точкою кипіння і/або розчинники з високою здатністю утворювати водородні зв'язки, наприклад, вода, етанол, ізо-пропіловий спирт і N-метил піролідінон, можуть бути використані для отримання сольватів. Способи ідентифікації сольватів включають (не лише) ЯМР і мікроаналіз. Сольвати сполук формули (I) входять в об'єм винаходу. Термін сольват включає сольвати сполук як вільних основ і будь-яких їх солей.

Деякі з сполук винаходу можуть містити хіральні атоми і/або множинні зв'язки, і, отже, існують в одній або більше стереоізомерних формах. Винахід включає усі стереоізомери сполук винаходу, включаючи оптичні ізомери, як індивідуально, такі і їх суміші, включаючи рацемічні модифікації. Будь-як стереоізомер може містити менше 10 %, наприклад, менше 5 % або менше 0,5 % за масою, будь-якого іншого стереоізомеру. Наприклад, будь-який оптичний ізомер може містити менше 10 %, наприклад, менше 5 % або менше 0,5 % за масою, його антиподу.

Деякі з сполук винаходу можуть існувати у таутомерних формах. Винахід включає усі таутомери сполук винаходу як індивідуальні, так і їх суміші.

Сполуки винаходу можуть мати кристалічну або аморфну форму. Деякі кристалічні форми сполук винаходу можуть існувати як поліморфи. Усі вони входять в об'єм винаходу. Заслугують уваги термодинамічно стабільні поліморфні форми або інші форми сполуки винаходу.

Поліморфні форми сполук винаходу можуть бути характеризовані і розрізнені багатьма відомими аналітичними способами, включаючи (не лише) рентгенівську порошкову дифракцію (XRPD), ІЧ спектроскопію (IR), спектроскопію Рамана, диференційну сканувальну калориметрію (DSC), термогравіметричний аналіз (TGA) і твердотільний ядерно магнітний резонанс (ssЯМР).

Отже, в об'єм винаходу включено сольвати, гідрати, ізомери і поліморфні форми сполук формули (I) і їх солей і сольватів.

Приклад хворобливих станів, в яких сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть забезпечити потенційно сприятливу дію, включають алергічні хвороби і інші запальні стани, наприклад, алергічний риніт і астму, інфекційні хвороби, і рак. Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути потенційно використані як активатори вакцини.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути корисними як модулятори імунної реакції, як індивідуально, такі і у комбінації як активатори, у лікуванні і/або відвертанні імунно-опосередкованих розладів, включаючи (не лише) запальні або алергічні хвороби, наприклад, астму, алергічний риніт і ринокон'юнктивіт, харчові алергії, хвороби гіперчутливості легенів, еозинофільний пневмоніт, розлади гіперчутливості затриманого типу, атеросклероз, панкреатит, гастрит, коліт, остеоартрит, псоріаз, саркоїдоз, пульмонарний фіброз, синдром респіраторного дистресу, бронхоліт, хронічну обструктивну пульмонарну хворобу, синусит, цистозний фіброз, актинний кератоз, шкірну дисплазію, хронічну уртикарію, екзему і усі типи дерматиту.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути корисними у лікуванні і/або відвертанні реакцій на респіраторні інфекції, включаючи (не лише) загострення вірусних хвороб дихальних шляхів і тонзиліт. Ці сполуки можуть також бути корисними у лікуванні і/або відвертанні аутоімунних хвороб, включаючи (не лише) ревматоїдний артрит, псоріазний артрит, системну червону вовчанку, хворобу Шегрена, анкілозний спондиліт, склеродерму, дерматоміозит, діабет, відторгнення трансплантату, включаючи гомологічну хворобу, запальні кишкові хвороби, включаючи (не лише) хворобу Крона і виразковий коліт.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути корисними у лікуванні інфекційних хвороб, включаючи (не лише) викликані вірусами гепатиту (наприклад, вірусом гепатиту В, вірусом гепатиту С), вірусом імунодефіциту людини, папіломавіруси, герпесвіруси, респіраторні віруси (наприклад, віруси інфлюенци, респіраторний синциціальний вірус, риновірус, метамневмовірус, параінфлюенцавірус, SARS) і вірус Західного Нілу. Сполуки

формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути корисними у лікуванні мікробних інфекцій, викликаних, наприклад, бактеріями, грибами або найпростішими. Вони включають (не лише) туберкульоз, бактеріальну пневмонію, аспергільоз, гістоплазмоз, кандидозис, пневмоцистоз, лепру, хламідіоз криптококову хворобу, криптоспоридоз, токсоплазмоз, лейшманію, малярію і трипаносоміаз.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути корисними у лікуванні різних раків, зокрема, у лікуванні раків, чутливих до імунотерапії, включаючи (не лише) карциному клітин ниркового епітелію, рак легенів, рак грудей, колоректальний рак, рак сечового міхура, меланому, лейкемію, лімфоми і рак яєчника.

Тут лікування або терапія можуть, залежно від стану, простягатись до профілактики, а також лікування встановлених станів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути корисними як терапевтичні агенти.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть входити у рецептури, придатні для введення будь-яким відомим шляхом.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть, наприклад, бути придатні для перорального, топічного, інгаляційного, інтраназального, букального, парентерального (наприклад, внутрішньовенного, підшкірного, інтрадермального або внутрішньом'язового введення) або ректального введення. В одному з аспектів сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі пристосовано для перорального введення. В іншому аспекті сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі пристосовано для топічного введення, наприклад, інтраназально або інгаляцією.

Таблетки і капсули для перорального введення можуть містити звичайні ексципієнти, наприклад, зв'язуючі агенти, наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбітол, трагант, слиз крохмалю, целюлозу або полівініл піролідон; наповнювачі, наприклад, лактозу, мікрокристалічну целюлозу, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбітол; змащувачі, наприклад, стеарат магнію, стеаринову кислоту, тальк, поліетилен гліколь або кремнезем; дезінтегратори, наприклад, картопляний крохмаль, роскармелозний натрій або натрій крохмаль гліколат; або зволожувачі, наприклад, лаурилсульфат натрію. Таблетки можуть покриватись відомими способами.

Пероральні рідкі препарати можуть мати форму, наприклад, водних або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути презентовані як сухий продукт для змішування з водою або іншим придатним носієм перед використанням. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні добавки, наприклад, суспендуючі агенти, наприклад, сорбітольний сироп, метил целюлозу, глюкозний/цукровий сироп, желатин, гідроксиметил целюлозу, карбоксиметил целюлозу, гель стеарату алюмінію або гідрогеновані їстівні жири; емульгатори, наприклад, лецитин, сорбітан моноолеат або гуміарабік; неводні носії (які можуть включати їстівні масла), наприклад, мигдальне масло, фракціоноване кокосове масло, масляні естери, пропілен гліколь або етиловий спирт; або консерванти, наприклад, метил- або пропіл р-гідроксибензоати або сорбінову кислоту. Препарати можуть також містити буферні солі, смакові добавки, забарвлювачі і/або підсолоджувачі (наприклад, манітол).

Композиції для інтраназального введення включають водні композиції для введення через ніс краплями або під тиском. Придатні композиції містять воду як розріджувач або носій. Композиції для введення у легені або ніс можуть містити один або більше ексципієнтів, наприклад, один або більше суспендуючих агентів, один або більше консервантів, одну або більше ПАР, один або більше коригентів тону, один або більше співрозчинників, і можуть включати компоненти для контролю рН композиції, наприклад, буферні системи. Крім того, композиції можуть містити інші ексципієнти, наприклад, антиоксиданти, наприклад, метабісульфіт натрію і агенти маскування смаку. Композиції можна також вводити у ніс або інші частини респіраторного тракту розпилюванням.

Інтраназальні композиції можуть містити сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятні солі для введення в усі частини носової порожнини і, крім того, можуть забезпечити тривале перебування сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей у контакті з потрібною тканиною. Придатним режимом введення інтраназальної композиції є повільне вдихання пацієнтом через ніс після очищення носової порожнини. Композицію вводять в одну ніздрю, закриваючи іншу рукою. Цю процедуру потім повторюють для другої ніздрі. Звичайно одне або два уприскування у ніздрі повторюють один, два або три рази на день, бажано, щоденно. Зручними є інтраназальні композиції для введення один раз на день.

Суспендуючі агенти використовуються звичайно у кількості від 0,1 до 5 % (за масою), наприклад, від 1,5 % до 2,4 % (за масою) від повної композиції. Приклади фармацевтично прийнятних

суспендуємих агентів включають (не лише) Avicel® (мікрористалічна целюлоза і карбоксиметилцелюлозний натрій), карбоксиметилцелюлозний натрій, гуму, трагант, бентоніт, метилцелюлозу, ксантанову гуму, карбопол і поліетилен гліколі.

Композиції для введення у легені або ніс можуть містити один або більше ексципієнтів для захисту від мікробного або грибового зараження і його росту доданням одного або більше консервантів. Приклади фармацевтично прийнятних антимікробних агентів або консервантів включають (не лише) четверинні амонієві сполуки (наприклад, бензалконій хлорид, бензетоній хлорид, цетримід, цетилпіридиній хлорид, лауралконій хлорид і міристил піколіній хлорид), ртутні агенти (наприклад, нітрат фенілмеркурію, ацетат фенілмеркурію і тимерозаль), спиртові агенти, (наприклад, хлорбутанол, фенілетиловий спирт і бензиловий спирт), антибактеріальні естери (наприклад, естери парагідроксибензойної кислоти), хелувальні агенти, наприклад, едетат динатрію (EDTA) і інші антимікробні агенти, наприклад, хлоргексидин, хлоркрезол, сорбінова кислота і її солі (наприклад, сорбат натрію) і поліміксин. Приклади фармацевтично прийнятних антигрибкових агентів або консервантів включають (не лише) бензоат натрію, сорбінову кислоту, пропіонат натрію, метилпарабен, етилпарабен, пропілпарабен і бутилпарабен. Консерванти можуть бути присутні у кількості від 0,001 до 1 %, наприклад, від 0,015 % до 0,5 % маси повної композиції.

Композиції (де, наприклад, щонайменше одна сполука є у суспензії) можуть включати одну або більше ПАР, які сприяють розчиненню часток медикаменту у водній фазі композиції. Кількість ПАР не повинна створювати піну під час змішування. Приклади фармацевтично прийнятних ПАР включають жирні спирти, естери і етери, наприклад, поліоксиетилен (20) сорбітан моноолеат (Полісорбат 80), макрогільні етери і полоксамери. ПАР може бути присутня у кількості від приблизно 0,01 до 10 %, наприклад, від 0,01 до 0,75 %, наприклад, приблизно 0,5 % повної маси композиції.

Можуть бути включені один або більше агентів корекції тону рідин тіла, наприклад, рідин носової порожнини, для зниження рівня подразнення. Приклади фармацевтично прийнятних агентів корекції тону включають (не лише) хлорид натрію, декстрозу, ксилітол, хлорид кальцію, глюкозу, гліцерин і сорбітол. Агент корекції тону, якщо він є, може бути у кількості від 0,1 до 10 % (w/w), наприклад, від 4,5 до 5,5 %, наприклад, приблизно 5,0 % повної маси композиції.

Композиції винаходу можуть бути буферовані доданням придатного буферного агента, наприклад, цитрату натрію, лимонної кислоти, трометамолу, фосфатів, наприклад, фосфату динатрію (наприклад, додекагідрату, гептагідрату, дигідрату безводних форм), або фосфату натрію і їх сумішей.

Буферний агент може бути включений у кількості від 0,1 до 5 %, наприклад, 1 до 3 % повної маси композиції.

Приклади агентів маскування смаку включають цукралозу, сахарозу, сахарин або їх солі, фруктозу, декстрозу, гліцерол, кукурудзяний сироп, аспармат, ацесульфам-К, ксилітол, сорбітол, еритритол, гліциризинат амонію, тауматин, неотам, манітол, ментол, евкаліптове масло, камфору, природні смакові добавки, штучні смакові добавки і їх комбінації.

Можуть бути включені один або більше співрозчинників для сприяння розчиненню медикamentозних сполук і/або інших ексципієнтів. Приклади фармацевтично прийнятних співрозчинників включають (не лише) пропілен гліколь, дипропілен гліколь, етилен гліколь, гліцерол, етанол, поліетилен гліколі (наприклад, PEG300 або PEG400) і метанол. В одному з втілень співрозчинником є пропілен гліколь.

Кількість співрозчинників, якщо вони є, може становити від 0,05 до 30 %, наприклад, від 1 до 25 %, наприклад, від 1 до 10 % повної маси композиції.

Композиції для інгаляційного введення включають водні, органічні або водні/органічні суміші, сухі порошкові або кристалічні композиції, які вводять у респіраторний тракт під тиском або інгалятором, наприклад, порошковими інгаляторами, однодозовими порошковими інгаляторами, заздалегідь дозованими багатодозовими порошковими інгаляторами, носовими інгаляторами або аерозольними інгаляторами під тиском, розпилювачами або інсуфляторами. Придатні композиції містять воду як розріджувач або носій і можуть містити звичайні ексципієнти, наприклад, буферні агенти, модифікатори тону тощо. Водні композиції можна вводити у ніс і інші місця респіраторного тракту розпилюванням. Такі композиції можуть бути водними розчинами або суспензіями або аерозолями, які вводять з пакетів під тиском, наприклад, дозованим інгалятором з використанням придатного зрідженого пропеленту.

Композиції для топічного введення у ніс (наприклад, при лікуванні риніту) або у легені включають аерозольні композиції під тиском і водні композиції для введення у носові порожнини під тиском. Зручними є композиції, придатні для введення у носову порожнину без тиску. Придатні композиції містять воду як розріджувач або носій. Водні композиції для введення у легені або ніс

можуть містити звичайні ексципієнти, наприклад, буферні агенти, модифікатори тонуусу тощо. Водні композиції можна також вводити у ніс розпилюванням.

Для подачі рідкої композиції у носову порожнину може бути використаний дозатор рідини. Рідка композиція може бути водною або неводною, частіше водною. Дозатор рідини може мати дозувальну форсунку або отвір, через який відмірена доза рідкою композиції вводиться після прикладання користувачем зусилля до нагнітального механізму дозатора рідини. Такий дозатор рідини взагалі має резервуар для багатьох доз рідких композицій, які вводяться активацією нагнітального пристрою. Дозувальна форсунка або отвір можуть бути пристосовані для введення у ніздрі для подачі рідкої композиції у носову порожнину. Дозатор рідини такого типу описано у міжнародній публікації WO 2005/044354. Дозатор має корпус, який містить пристрій подачі рідини з компресійним насосом, встановленим на контейнері рідкої композиції. Корпус має щонайменше один бічний важіль для пальця, який рухають усередину корпусу для пересування контейнера угору у корпусі кулачком, який стискає насос і відміряє дозу композиції для подачі через носову форсунку корпусу. В одному з втілень дозатор рідини є загального типу, ілюстрованого на фіг. 30-40 WO 2005/044354.

Водні композиції, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятні солі, можна також вводити насосом, як це описано у заявці WO2007/138084 (фіг. 22-46) або у заявці GB0723418,0 (фіг. 7-32). Насос може приводитись у дію приводом (фіг. 1-6 GB0723418,0).

Сухі порошкові композиції для топичного введення у легені інгаляцією можуть бути, наприклад, презентовані у капсулах і картриджах, наприклад, желатинових, або блістерах з ламінованої алюмінієвої фольги для використання в інгаляторі або інсуфляторі. Порошкові змішані композиції взагалі містять порошкову суміш для інгаляції сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі і придатну порошкову основу (носії/розріджувач/ексципієнт), наприклад, моно-, ди-, або полісахариди (наприклад, лактозу або крохмаль). Сухі порошкові композиції можуть також включати, окрім ліків і носія, додатковий ексципієнт (наприклад, третинний агент, зокрема, цукровий естер, наприклад, октаацетат селобіозу, стеарат кальцію або магнію).

В одному з втілень композиція, придатна для інгаляції, може бути розміщена у декількох герметичних дозових контейнерах на пакеті медикаментів, встановленому у інгаляційному пристрої. Контейнери можуть бути розривними, шарованими або здатними розкриватись по одному і подавати дози сухої порошкової композиції у мундштук інгаляційного пристрою. Пакет медикаменту може мати різні форми, наприклад, форму диску або стрічки. Прикладами інгаляційних пристроїв є DISKHALER™ і DISKUS™, від GlaxoSmithKline.

Суха порошкова інгаляційна композиція може також бути розміщена повністю у інгаляційному пристрою, обладнаному дозувальним механізмом для передачі дози композиції з резервуару у інгаляційний канал, з якого ця доза інгалюється пацієнтом через мундштук. Прикладами таких пристроїв є TURBUHALER™ (AstraZeneca), TWISTHALER™ (Schering) і CLIKHALER™ (Innovata).

Ще одним варіантом для сухої порошкової інгаляційної композиції є розміщення композиції у капсулах (ода доза у капсулі), які завантажують у інгаляційний пристрій, звичайно пацієнтом за потреби. Пристрій має засіб розривання, проколювання або іншого проникнення у капсулу, завдяки чому доза може бути введена у легені пацієнта інгаляцією через мундштук. Прикладами таких пристроїв є ROTAHALER™ (GlaxoSmithKline) і HANDIHALER™ (Boehringer Ingelheim).

Аерозольна композиція, придатна для інгаляції, може бути суспензією або розчином і може містити сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і належний пропелент, наприклад, флуоркарбон або гідрогеновмісний хлорфлуоркарбон або їх суміші, зокрема, гідрофлуоралкани, особливо 1,1,1,2-тетрафлуоретан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуор-п-пропан або їх суміш. Аерозольна композиція може, як варіант, містити додаткові ексципієнти, наприклад, ПАР, зокрема, олеїнову кислоту, лецитин або олігомолочну кислоту або її похідну, наприклад, описану у WO 94/21229 і WO 98/34596, і співрозчинники, наприклад, етанол. Композиції, що вводяться під тиском, утримують у каністрах (наприклад, алюмінієвих) з клапаном (наприклад, дозувальним) і з привідним механізмом з мундштуком.

Мазі, креми і желе можуть, наприклад, бути приготовлені на водній або масляній основі з доданням придатного загущувача і/або желювального агента і/або розчинників. Такі основи можуть, наприклад, включати воду і/або масло, наприклад, рідкий парафін або рослинне масло, наприклад, арахісове або касторове, або розчинник, наприклад, поліетилен гліколь. Загущувачі і желювальні агенти, які можуть бути використані, включають м'який парафін, стеарат алюмінію, цетостеариловий спирт, поліетилен гліколі, ланолін, бджолиний віск, карбоксиполіметилен і похідні целюлози і/або гліцерил моностеарат, і/або неіонні емульгатори.

Лосьйони можуть бути приготовлені на водній або масляній основі і можуть також містити один або більше емульгаторів, стабілізаторів, диспергаторів, суспендуючих агентів або загущувачів.

Порошки для зовнішнього застосування можуть бути приготовлені на будь-якій придатній порошковій основі, наприклад, тальку, лактози або крохмалю. Краплі можуть бути приготовлені на водній або неводній основі і містити також один або більше диспергаторів, солюбілізаторів, суспендуючих агентів або консервантів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть, наприклад, бути приготовлені для трансдермального введення композицією у накладки або інші засоби (наприклад, газові, під тиском), які вводять активний компонент у шкіру.

Для букального введення композиції можуть мати форму таблеток або пастилок, приготовлених відомими способами.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути приготовлені як супозиторії, наприклад, на звичайній основі, наприклад, маслі какао або інших гліцеридів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також пристосовані для парентерального введення болюсною ін'єкцією або інфузією і можуть мати дозовану форму, наприклад, в ампулах, флаконах, малих об'ємах для інфузії або у шприцах, або у багатодозових контейнерах з доданням консерванту. Композиції можуть мати форму розчинів, суспензій або емульсій у водних або неводних носіях і можуть містити рецептурні агенти, наприклад, антиоксиданти, буфери, антимікробні агенти і/або модулятори тону. Активний інгредієнт може також мати порошкову форму для змішування з придатним носієм, наприклад, стерильною апірогенною водою, перед використанням. Сухі тверді форми можуть бути приготовлені заповненням індивідуальних контейнерів стерильним порошком в асептичних умовах або заповненням контейнерів стерильним розчином з висушуванням виморожуванням.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути приготовлені з вакцинами як активатори для модуляції їх активності. Такі композиції можуть містити антитіла або фрагменти антитіл, або антигенні компоненти, включаючи (не лише) протеїн, ДНК, живі або мертві бактерії і/або віруси або вірусоподібні частки разом з одним або більше ад'ювантоподібними компонентами активатора, включаючи (не лише) солі алюмінію, масло і водні емульсії, протеїни теплового шоку, препарати ліпідів А і його похідні, гліколіпіди, інші агоністи TLR, наприклад, CpG ДНК або подібні агенти, цитокіни, наприклад, GM-CSF або IL-12 або подібні агенти.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані індивідуально або у комбінації з іншими терапевтичними агентами. Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі і інші фармацевтично активні агенти можуть бути введені разом або окремо, при введенні окремо введення може бути одночасним або у послідовності, у будь-якому порядку. Кількості сполук формули (I) або їх фармацевтично прийнятних солей і інших фармацевтично активних агентів і відносні часи введення вибирають таким чином, щоб досягти бажаної комбінованої терапевтичної дії. Введення комбінації сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з іншими лікувальними агентами може бути здійснене єдиною фармацевтичною композицією, яка включає обидві сполуки, або окремими фармацевтичними композиціями, кожна з яких включає одну з сполук. Комбінація також може бути введена у певній послідовності, де один лікувальний засіб вводять першим, а інший другим, або у зворотному порядку. Такі послідовні введення можуть бути близькими у часі або з значним інтервалом.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані у комбінації з одним або більше агентами корисними у відвертанні або лікуванні вірусних інфекцій. Приклади таких агентів включають (без обмеження) інгібітори полімерази, наприклад, описані у WO 2004/037818-A1 і описані у WO 2004/037818 і WO 2006/045613; JTK-003, JTK-019, NM-283, HCV-796, R-803, R1728, R1626, а також описані у WO 2006/018725, WO 2004/074270, WO 2003/095441, US2005/0176701, WO 2006/020082, WO 2005/080388, WO 2004/064925, WO 2004/065367, WO 2003/007945, WO 02/04425, WO 2005/014543, WO 2003/000254, EP 1065213, WO 01/47883, WO 2002/057287, WO 2002/057245 і подібні агенти; інгібітор реплікації, наприклад, ацикловір, фамцикловір, ганцикловір, цидофовір, ламівудин і подібні агенти; інгібітори протеази, наприклад, інгібітори протеази ВІЛ, сакінавір, ритонавір, індинавір, нелфінавір, ампренавір, фосампренавір, брекенавір, атазанавір, типранавір, палінавір, лазинавір і інгібітори протеази ВІЛ BILN2061, VX-950, SCH503034; і подібні агенти; інгібітор зворотної транскриптази нуклеозиду і нуклеотиду, наприклад, зидовудин, диданозин, ламівудин, зальцитабін, абпкавір, ставідин, адефовір, дипивоксил, фозивудин, тодоксил, емтрицитабін, аловудин, амдоксовір, ельвудитабін і подібні агенти; ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (антиоксиданти, наприклад, імунокал, ольтипраз тощо.), наприклад, невірапін, делавірдин, ефавіренц, ловірид, імунокал,

ольтипраз, каправірин, TMC-278, TMC-125, етравірин і подібні агенти; інгібітор входу, наприклад, енфувіриді (T-20), T-1249, PRO-542, PRO-140, TNX-355, BMC-806, 5-Helix і подібні агенти; інгібітори інтегрази, наприклад, L-870,180 і подібні агенти; інгібітор розгортання, наприклад, PA-344 і PA-457 і подібні агенти; інгібітори рецептора хемокіну, наприклад, вікриворок (Sch-C), Sch-D, TAK779, маравірок (UK-427,857), TAK449, а також описані у WO 02/74769, WO 2004/054974, WO 2004/055012, WO 2004/055010, WO 2004/055016, WO 2004/055011 і WO 2004/054581 і подібні агенти; інгібітори нейрамінідази, наприклад, CS-8958, занамівір, озельтамівір, перамівір і подібні агенти; блокери іонного каналу, наприклад, амантадин або римантадин і подібні агенти; і інтерферона PNH і антисенсні олігонуклеотиди, наприклад, ISIS-14803 і подібні агенти; антивірусні агенти невизначеного механізму дії, наприклад, описані у WO 2005/105761, WO 2003/085375, WO 2006/122011, рибавірин і подібні агенти. Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути використані у комбінації з одним або більше іншими агентами, корисними у відвертанні або лікуванні вірусних інфекцій, наприклад, імунними терапіями (наприклад, інтерфероном або іншими цитокінами/хемокінами, модуляторами рецепторів цитокіну/хемокіну, агоністами або антагоністами цитокіну і подібними агентами); і терапевтичними вакцинами, антифібротичними агентами, антизапальними агентами, наприклад, кортикостероїдами або NSAID (нестероїдними антизапальними агентами) і подібними агентами.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані у комбінації з одним або більше іншими агентами, корисними у відвертанні або лікуванні алергічної хвороби, запальної хвороби, аутоімунної хвороби, наприклад, антигенною імунотерапією, антигістамінами, стероїдами, NSAIDs, бронходилататорами (наприклад, агоністами бета 2, адренергічними агоністами, антихолінергічними агентами, теофіліном), метотрексатом, модуляторами лейкотрієну і подібними агентами; терапією моноклональними антитілами, наприклад, анти-IgE, анти-TNF, анти-IL-5, анти-IL-6, анти-IL-12, анти-IL-1 і подібними агентами; рецепторними терапіями, наприклад, етанерцептом і подібними агентами; антигенними неспецифічними терапіями (наприклад, інтерфероном або іншими цитокінами/хемокінами, модуляторами рецептора цитокіну/хемокіну, агоністами або антагоністами цитокіну, агоністами TLR і подібними агентами).

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані у комбінації з одним або більше іншими агентами, які можуть бути корисними у відвертанні або лікуванні раку, наприклад, хемотерапевтичними, наприклад, алкілувальними агентами, інгібіторами топоізомерази, антиметаболітами, антимітотичними агентами, інгібіторами кінази і подібними агентами; терапією моноклональними антитілами, наприклад, трастузумабом, гемтузумабом і іншими подібними агентами; і гормональними терапіями, наприклад, тамоксифеном, гозереліном і подібними агентами.

Фармацевтичні композиції згідно з винаходом можуть також бути використані індивідуально або у комбінації з щонайменше одним іншим терапевтичним агентом в інших терапевтичних областях, наприклад, при шлунково-кишкових хворобах. Композиції згідно з винаходом можуть також бути використані у комбінації з генно-заміщуючими терапіями.

Винахід включає в іншому аспекті комбінацію сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з щонайменше одним іншим терапевтично активним агентом.

Описаним комбінаціям зручно надавати форму фармацевтичної композиції. Фармацевтичні композиції, які містять описані вище комбінації разом з щонайменше одним фармацевтично прийнятним розріджувачем або носієм, утворюють ще один аспект винаходу.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі залежить від багатьох факторів. Наприклад, вид пацієнта, вік і мага реципієнта, конкретний стан, що потребує лікування і його важкість, природа композиції спосіб введення є факторами, які слід брати до уваги. Терапевтично ефективність кількість взагалі має визначатись лікарем. У будь-якому випадку ефективна кількість сполуки винаходу при лікуванні людини, що страждає від слабкості має становити 0,0001 - 100 мг/кг ваги реципієнта на день. Частіше ефективна кількість становить 0,001 - 10 мг/кг маси тіла на день. Отже, для дорослого вагою 70 кг, наприклад, щоденна доза має становити 7 - 700 мг. При інтраназальному і інгаляційному введеннях типові дози для дорослого вагою 70 кг мають становити 1 мкг - 1 мг на день. Цю кількість можна вводити одною дозою на день або декількома (наприклад, двома, трьома, чотирма, п'ятьма або більше) субдозами на день. Ефективна кількість фармацевтично прийнятної солі сполуки формули (I) може бути визначена через пропорцію ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі per se. Подібні дози можуть бути використані у лікуванні інших згаданих тут станів.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі можуть також бути введені з будь-якою прийнятною частотою, наприклад, 1-7 разів на тиждень. Конкретний режим введення

залежить від таких факторів, як терапевтичне показання, вік і стан пацієнта і спосіб введення.

Фармацевтичні композиції можуть мати однодозові форми, які містять заздалегідь визначену кількість активного інгредієнта на дозу. Такі одиниці можуть містити, наприклад, 0,5 мг - 1 г сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, залежно від стану, що потребує лікування, способу введення і віку, ваги і стану пацієнта. Бажані однодозові композиції містять денну дозу або субдозу, згадані вище, або бажані частини активного інгредієнту. Такі фармацевтичні композиції можуть бути приготовлені будь-яким з відомих способів.

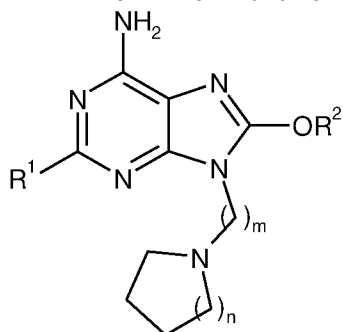
Отже, винахід включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше фармацевтично прийнятних розріджувачів або носіїв.

Винахід включає також спосіб приготування таких фармацевтичних композицій, який включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі з одним або більше фармацевтично прийнятними розріджувачами або носіями.

У цьому описі і Формулі винаходу, якщо не зазначено інше, "включати" і, наприклад, "включає" і "включаючи" означають включення зазначеного числа або операції, або групи чисел без виключення будь-яких інших чисел або операцій, або груп операцій.

Сполуки формули (I) і їх солі можуть бути приготовлені описаними далі способами, які входять в об'єм винаходу.

Відповідно, винахід включає спосіб приготування сполуки формули (I), який включає позбавлення захисту сполуки формули (II):



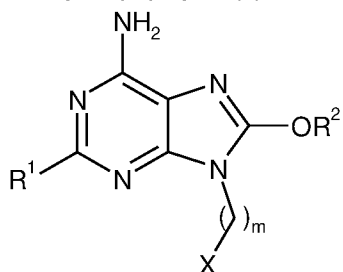
(II)

де R¹, m, і n визначено вище для сполуки формули (I) і R² - C₁₋₆алкіл, після чого, якщо потрібно, виконання таких операцій:

- (i) видалення будь-якої необхідної захисної групи;
- (ii) приготування солі отриманої сполуки.

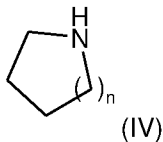
Наприклад, сполуку формули (II) розчиняють у придатному розчиннику у присутності розчин придатної кислоти, наприклад, розчину гідрохлориду у 1,4-діоксані і перемішують при придатній температурі, наприклад, зовнішній температурі протягом придатного часу, наприклад, 12-24 год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і залишок розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, і завантажують в іонообмінний картридж, наприклад, з амінопропілом SPE, потім елюють придатним розчинником, наприклад, метанол і розчинник видаляють, отримуючи сполуку формули (I).

Сполука формули (II) може бути приготовлена введенням сполуки формули (III):



(III)

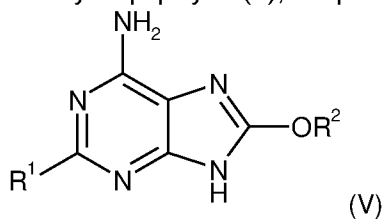
де R¹ і m визначено вище для сполуки формули (I), R² визначено вище для сполуки формули (II), а X - відщеплювана група, наприклад, галогенна група, наприклад, бром або хлор, у реакцію з сполукою формули (IV):



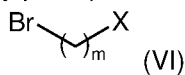
де n визначено для сполуки формули (I).

Наприклад, сполуку формули (III), сполуку формули (IV) і придатну основу, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ, і нагрівають при придатній температурі, наприклад, 50-60 °С протягом придатного часу, наприклад, 46 - 50 год. Якщо потрібно, додають ще сполуки формули (IV) і основи і реакційну суміш нагрівають при придатній температурі, наприклад, 50-60 °С протягом належного часу, наприклад, 46 - 50 год. Продукт екстрагують з реакції звичайними засобами, наприклад, розділенням між придатним органічним розчинником і водою, з подальшою ізоляцією органічної фази і видаленням розчинника і очищенням за потреби.

Сполука формули (III) може бути приготовлена введенням сполуки формули (V), наприклад, солі сполуки формули (V), наприклад, трифлуорацетату:



де R¹ визначено вище для сполуки формули (I) і R² визначено вище для сполуки формули (II), у реакцію з сполукою формули (VI):



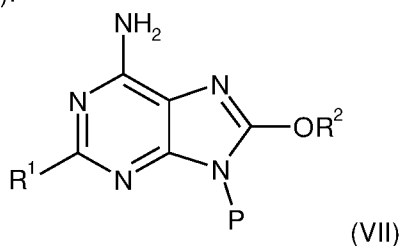
де m визначено вище для сполуки формули (I) і X визначено вище для сполуки формули (III).

Наприклад, трифлуорацетатну сіль сполуки формули (V) і придатну основу, наприклад, карбонат калію, суспендують у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ, і нагрівають до придатної температури, наприклад, 50-60 °С у придатній атмосфері, наприклад, нітрогену, протягом належного часу, наприклад, 20 - 120 хвил. Суміш охолоджують до придатної температури, наприклад, зовнішній температурі, додають сполуку формули (VI) і перемішування продовжують при зовнішній температурі протягом певного часу, наприклад, 18 - 24 год. Розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок розділяють між придатними розчинниками, наприклад, ДХМ і водою. Сир продукт ізолюють від органічної фази і очищують звичайними способами, наприклад, колонною хроматографією.

В іншому варіанті сполука формули (II) може бути приготовлена реакцією сполуки формули (V), наприклад, солі сполуки формули (V), наприклад, трифлуорацетатної солі сполук формули (VI), де X - бром з сполукою формули (IV) у єдиному процесі.

Наприклад, трифлуорацетатну сіль сполук формули (V) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ, і додають і основу, наприклад, карбонат калію. Реакційну суміш перемішують при придатній температурі, наприклад, 45-60 °С у придатній атмосфері, наприклад, нітрогену, протягом певного часу, наприклад, 1-2 год. і потім охолоджують до придатної температури, наприклад, зовнішньої. Додають сполуку формули (VI), де X - бром, і після перемішування протягом придатного часу, наприклад, 40 - 60 хвил., додають сполуку формули (IV) і придатну основу, наприклад, тріетиламін, у придатному розчиннику, наприклад, ДМФ. Реакційну суміш перемішують протягом, наприклад, 12 - 24 год., розчинник видаляють і залишок розділяють між придатним органічним розчинником, наприклад, ДХМ і водою. Сирий продукт формули (II) ізолюють звичайними засобами і очищують, наприклад, хроматографією.

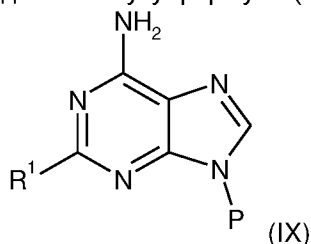
Сіль сполуки формули (V) може бути приготовлена позбавленням захисту сполуки формули (VII):



де R^1 визначено вище для сполуки формули (I), R^2 визначено вище для сполуки формули (II) і P - захисна група, наприклад, тетрагідро-2H-піран-2-іл, у присутності придатної кислоти, наприклад, трифлуороцтової кислоти.

Наприклад, придатну кислоту, наприклад, трифлуороцтову, додають до розчину сполуки формули (VII) у придатному розчиннику, наприклад, метанолі. Суміш перемішують при придатній температурі, наприклад, зовнішній, протягом придатного часу, наприклад, 48 - 72 год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском, потім розріджують придатним розчинником, наприклад, етил ацетатом. Отриману суміш фільтрують і промивають невеликою кількістю придатного розчинника, наприклад, етил ацетату до знебарвлення фільтрату. Залишок сушать у повітрі і потім під зниженим тиском, отримуючи сіль сполуки формули (V). Фільтрат концентрують і концентрат розріджують невеликою кількістю придатного розчинника, наприклад, етил ацетату, і потім фільтрують і сушать, отримуючи другу порцію солі сполуки формули (V).

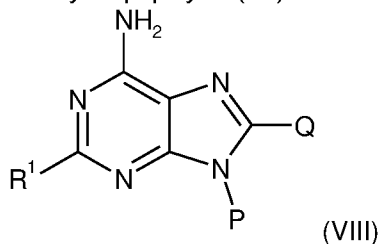
Сіль сполуки формули (V), наприклад, трифлуорацетатну сіль, можна також приготувати, вводячи сполуку формули (IX):



де R^1 визначено вище для сполуки формули (I) і P визначено вище для сполуки формули (VII), у реакцію з придатним галогенувальним агентом, наприклад, N-бромсукцинімідом, і потім реакцією з алкоксидним аніоном, наприклад, метоксидним аніоном, і ізолюють у присутності придатної кислоти, наприклад, трифлуороцтової кислоти.

Наприклад, до розчину сирової сполуки формули (IX) у придатному сухому розчиннику, наприклад, сухому хлороформі, при придатній температурі, наприклад, зовнішній, додають придатний галогенувальний агент, наприклад, N-бромсукцинімід, порціями протягом придатного часу, наприклад, 5 хвил. Розчин перемішують при придатній температурі, наприклад, зовнішній, протягом придатного часу, наприклад, 25 - 35 хвил. Реакційну суміш промивають водою і органічну фазу сушать, наприклад, пропускаючи через гідрофобну фриту і концентрують під зниженим тиском. Отриману тверду речовину розчиняють у придатному сухому розчиннику, наприклад, сухому метанолі, і додають придатний алкоксид, наприклад, розчин метоксиду натрію у метанолі, при придатній температурі, наприклад, зовнішній, в інертній атмосфері, наприклад, атмосфері нітрогену. Реакційну суміш нагрівають при придатній температурі, наприклад, 60-70 °C, з конденсатором, протягом придатного часу, наприклад, 12-18 год. Реакційну суміш охолоджують і концентрують під зниженим тиском. Залишок вносять у придатний розчинник, наприклад, етил ацетат, і впливають у придатне водне середовище, наприклад, насичений водний розчин хлориду амонію. Органічний шар відділяють і промивають водою, сушать, наприклад, над сульфатом магнію, фільтрують і концентрують під зниженим тиском. До розчину цього матеріалу у придатному сухому розчиннику, наприклад, сухому метанолі, при придатній температурі, наприклад, зовнішній температурі, додають придатну кислоту, наприклад, трифлуороцтову. Реакцію перемішують протягом придатного часу, наприклад, 25 - 35 год., і концентрують під зниженим тиском, отримуючи сполуку формули (V).

Сполука формули (VII) може бути приготвлена реакцією сполуки формули (VIII):



де R^1 визначено вище для сполуки формули (I), P визначено вище для сполуки формули (VI) і Q - атом галогену, наприклад, бром, з алкоксидним аніоном, наприклад, метоксидним.

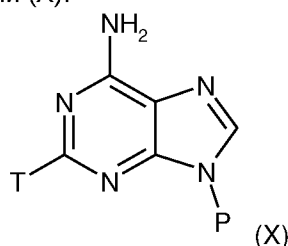
Наприклад, розчин сполуки формули (VIII) у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, нагрівають до температури флегми з розчином придатного алкоксиду, наприклад, метоксиду натрію, у придатному розчиннику, наприклад, метанолі, протягом придатного часу, наприклад, 4 - 5 год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і розділяють між придатним органічним

розчинником, наприклад, етил ацетатом, і придатним водним середовищем, наприклад, насиченим водним розчином хлориду амонію. Органічну фазу відділяють, промивають, наприклад, розсоллом, і сушать, наприклад, пропускаючи через гідрофобну фриту. Розчинник видаляють під зниженим тиском, отримуючи сполуку формули (VII).

Сполуку формули (VIII) можна приготувати реакцією сполуки формули (IX) з придатним галогенувальним агентом, наприклад, N-бромсукцинімідом.

Наприклад, сполуку формули (IX) розчиняють у придатному розчиннику, наприклад, хлороформі, і охолоджують до придатної температури, наприклад, 0-0,5 °С. До розчину додають придатний галогенувальний агент, наприклад, N-бромсукцинімід, при температурі нижче приблизно 3 °С. Розчин перемішують при придатній температурі, наприклад, 2-3 °С протягом придатного часу, наприклад, 30 - 45 хвил. потім залишають нагрітись придатної температури, наприклад, зовнішньої температури, і перемішують протягом придатного часу, наприклад, 5 - 7 год. Реакційну суміш промивають водою і органічну фазу сушать і відділяють від водної фази, використовуючи, наприклад, гідрофобну фриту. Органічний розчинник видаляють і сирий продукт очищають, наприклад, хроматографією, отримуючи сполуку формули (VIII).

Сполука формули (IX), де R¹ - C₁₋₆алкокси, може бути приготвлена реакцією сполуки формули (X):



де P визначено вище для сполуки формули (VII) і T - придатна відщеплювана група, наприклад, атом галогену, атом хлору або атом фтору, з розчином сполуки формули (XIII):

R¹-M (XIII)

де R¹ - C₁₋₆алкокси і M придатний ліганд лужного металу, наприклад, натрію, приготовленого у розчиннику формули (XIII):

R¹-H (XIIIS)

де R¹ - група сполуки формули (XIII), є такою ж, як група R¹ у розчиннику формули (XIIIS).

Сполуку формули (XIII), наприклад, t-бутоксид натрію, додають до розчинника формули (XIIIS). Суміш перемішують до гомогенності, потім додають сполуку формули (VII). Реакційну суміш нагрівають до придатної температури, наприклад, 100 °С, протягом придатного часу, наприклад, 12 - 18 год. Розчинник видаляють під зниженим тиском і розділяють між придатним розчинником, наприклад, діетил етером, і водою. Органічну фазу відділяють і водну фазу екстрагують іншим розчинником. Органічні шар ізолюють, об'єднують, сушать, використовуючи придатний сушильний агент, наприклад, безводний сульфат магнію. Цей агент видаляють фільтрацією і розчинник видаляють з продукту під зниженим тиском, отримуючи сполуку формули (IX), де R¹ - C₁₋₆алкокси.

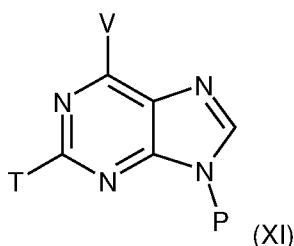
Сполука формули (IX), де R¹ - C₁₋₆алкіламіно, може бути приготвлена реакцією сполук формули (X) з сполукою формули (XIV):

R¹-H (XIV),

де R¹ - C₁₋₆алкіламіно.

Сполуку формули (XIV) додають до розчину сполуки формули (X) у придатному сухому розчиннику, наприклад, сухому етилен гліколі, при придатній температурі, наприклад, зовнішній температурі, у придатній інертній атмосфері, наприклад, атмосфері нітрогену. Реакційну суміш нагрівають при придатній температурі, наприклад, 110-130 °С, протягом придатного часу, наприклад, 12 - 18 год. Реакцію охолоджують до придатної температури, наприклад, зовнішньої температури, розріджують придатним розчинником, наприклад, етил ацетатом, і промивають водою. Органічний шар сушать з придатним сушильним агентом, наприклад, безводним сульфатом магнію, фільтрують і концентрують під зниженим тиском, отримуючи сполуку формули (IX), де R¹ - C₁₋₆алкіламіно.

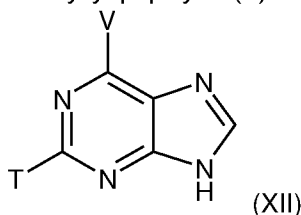
Сполука формули (X) може бути приготвлена реакцією сполуки формули (XI):



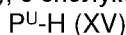
де Р визначено вище для сполуки формули (VII) і Т визначен вище для сполук формули (X), а V - придатна відщеплювана група, наприклад, атом галогену, атом хлору, з спиртовим розчином амонію, наприклад, в ізо-пропіловому спирті.

Сполуку формули (XI) нагрівають з спиртовим розчином амонію, наприклад, 2М розчином амонію в ізопропіловому спирті при придатній температурі, наприклад, 50-60 °С, протягом придатного часу, наприклад, 5 - 6 год. Реакційну суміш залишають відстоятись при придатній температурі, наприклад, зовнішній температурі, протягом придатного часу, наприклад, 12 - 18 год. Додають ще спиртового розчину амонію, наприклад, 2М розчину амонію в ізопропіловому спирті, щоб зруйнувати отриманий фільтрувальний залишок і реакційну суміш нагрівають протягом, наприклад, 8 - 10 год. до завершення реакції. Додають воду і тверду речовину видаляють фільтрацією, промивають придатним промивним середовищем, наприклад, сумішшю ізопропілового спирту і води, і потім сушать, наприклад, повітрям під всмоктуванням, отримуючи першу порцію сполук формули (X). Фільтрат відстоюють протягом, наприклад, 12 - 18 год. і отриману другу порцію сполуки формули (X) ізолюють фільтрацією і сушать.

Сполуку формули (X) можна також приготувати реакцією сполуки формули (XII):



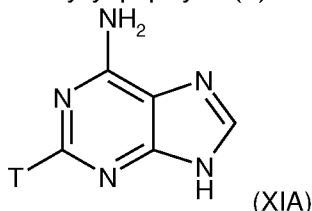
де Т визначено вище для сполуки формули (X), і V визначено вище для сполуки формули (XI), з сполукою формули (XV):



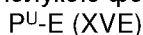
де R^U - придатний попередник для захисної групи Р, наприклад, 3,4-дигідро-2Н-піранільної групи, і подальшою реакцією з спиртовим розчином амонію, наприклад, в ізопропіловому спирті.

Моногідрат р-толуолсульфонової кислоти додають до розчину сполуки формули (XII) у придатному сухому розчиннику, наприклад, сухому етиль ацетаті. Реакційну суміш нагрівають до придатної температури, наприклад, 50-60 °С, і додають сполуку формули (XV). Реакцію перемішують при придатній температурі, наприклад, 50-60 °С, протягом придатного часу, наприклад, 1 - 2 год., і розчинник видаляють під зниженим тиском. Суспензію отриманої твердої речовини у спиртовому розчині амонію, наприклад, 2М розчині амонію в ізопропіловому спирті нагрівають у придатній інертній атмосфері, наприклад, атмосфері нітрогену, при придатній температурі, наприклад, 60-70 °С, протягом придатного часу, наприклад, 4 - 5 год. з конденсатором. Реакційну суміш вливають у воду і залишають охолонути протягом придатного часу, наприклад, 12 - 18 год. Отриманий осад ізолюють фільтрацією і сушать, отримуючи сполуку формули (X).

Сполуку формули (X) можна також приготувати реакцією сполуки формули (XIA):



де Т - атом флуору, з придатним захисним агентом, наприклад, силілувальним агентом, наприклад, N,O-біс(триметилсиліл)ацетамідом, і потім реакцією захищеної сполуки формули (XIA) з сполукою формули (XVE):



де R^U - придатний попередник для захисної групи Р, наприклад, 3,4-дигідро-2Н-піранільна група і E - ацилоксигрупа, наприклад, ацетатна група.

Придатний захисний агент, наприклад, N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід додають з перемішуванням до суспензії сполук формули (XIA), наприклад, 2-флуор-1H-пурин-6-аміну, у придатному безводному розчиннику, наприклад, безводному ацетонітрилі, і отриману суміш нагрівають до температури флегми протягом придатного часу, наприклад, 2 - 3 год. Реакційну суміш охолоджують до придатної температури, наприклад, 0-5 °С. Повільно додають розчин сполуки формули (XVE), наприклад, тетрагідропіраніл ацетат, у придатному безводному розчиннику, наприклад, безводному ацетонітрилі і потім краплями додають кислоту Льюїса, наприклад, триметилсиліл трифлуорметансульфонат. Реакційну температуру доводять до придатної температури, наприклад, 8-15 °С, і перемішують протягом, наприклад, 1 - 2 год. Суміш гасять доданням 1M карбонату натрію. Органічний шар охолоджують до 0 °С з перемішуванням. Осаджену тверду речовину збирають, наприклад, фільтрацією, і сушать.

Сполука формули (XI) може бути приготовлена реакцією сполуки формули (XII) з сполукою формули (XV).

До сполуки формули (XII) додають придатний органічний розчинник, наприклад, етил ацетат, і потім p-толуолсульфонову кислоту. Суміш нагрівають до придатної температури, наприклад, 50-60 °С, і потім додають 3,4-дигідро-2H-піран. Реакційну суміш нагрівають до придатної температури, наприклад, 50-60 °С протягом придатного часу, наприклад, 4 - 5 год. Розчинник видаляють під зниженим тиском, отримуючи сполуку формули (XI).

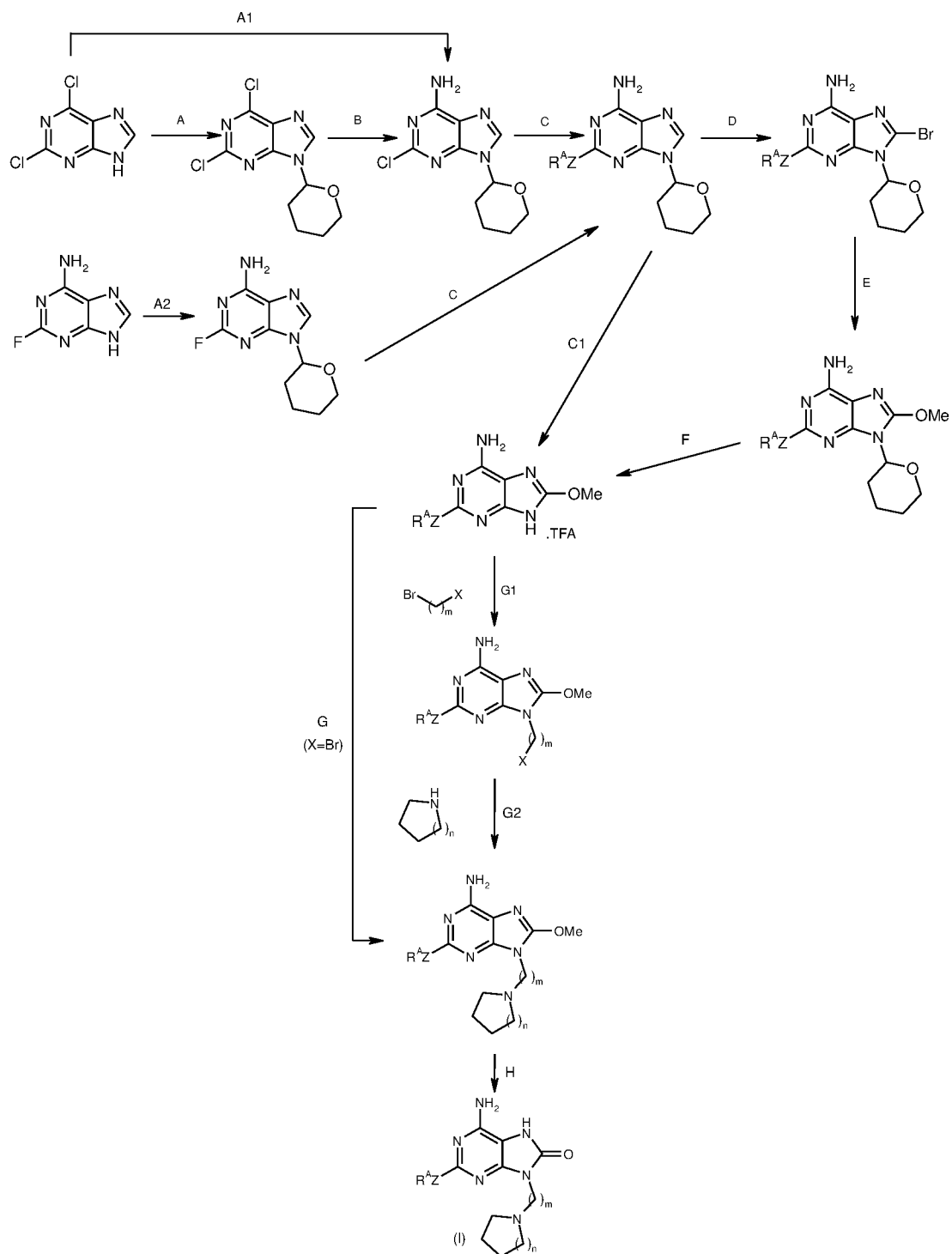
Абревіатури

Далі наведено перелік деяких абревіатур, використаних тут. Абревіатури, не внесені у перелік, є добре відомими фахівцям.

ДХМ	Дихлорметан
ДМФ	N,N-диметилформамід
DMCO	Диметилсульфоксид
EtOAc	Етил ацетат
Et ₂ O	Діетил етер
HCl	Гідрохлорна кислота
PXBE	Рідинна хроматографія високої ефективності
ISCO Companion	Автоматизоване флеш-хроматографічне обладнання з фракційним аналізом через абсорбцію УФ від Presearch Limited, Basingstoke, Hants., RG24 8PZ, UK
MDAP PXBE	Зворотно-фазова PXBE на колонці C ₁₈ з дворозчинниковим градієнтом і аналізом фракцій мас-спектроскопією з електророзпилюванням.
SPE	Екстракція твердої фази
MeOH	Метанол
ТФК	Трифлуороцтова кислот
iPr	Ізопропіл
t-Bu	Трет-бутил
Ms	Мезил
Ac	Ацетил
n-Bu	n-бутил
Ph	Феніл

Процеси синтезу тут описано згідно з Схемою 1.

Схема 1



Типові реакційні стани для кожної з операцій синтезу Схеми 1:

А Дигідропіран/паратолуол-сульфонова кислота, наприклад, 50 °С протягом 3 - 6 год.

А1 Дигідропіран/паратолуол-сульфонова кислота, наприклад, 50 °С протягом 1 год., потім амоній/іPrOH, наприклад, 60 °С протягом 4 год., потім додання води і охолодження до зовнішньої температури протягом 12 - 18 год.

А2 BSA у MeCN, флегма, охолодження до 0 °С, потім THP ацетат у MeCN, нагрівання до 10 °С, потім NaHCO₃ (водн.)

В Амоній/іPrOH, наприклад, 50 °С протягом 5 год., потім зовнішня температура протягом 12-18 год., потім 50°С протягом 9 год.

С Для X = NH, R^A = C₁₋₆-алкіл: R^ANH₂/етилен гліколь, наприклад, 120 °С протягом 12-18 год.

Для Z = O, R^A = C₁₋₆алкіл: R^AONa/BuOH/диметоксидетан, наприклад, 93-110 °C протягом 12-18 год.

C1 NBS у CHCl₃, наприклад, 0-5 °C протягом 30 хвил., потім зовнішня температура протягом 0,5 - 1 год., потім, наприклад, NaOMe/метанол під N₂/60-70 °C /12-18 год., потім ТФК/MeOH, наприклад, зовнішня температура протягом 18-65 год.

D NBS у CHCl₃, наприклад, 0-5 °C протягом 30 хвил., потім зовнішня температура протягом 36-48 год.

E NaOMe/MeOH, наприклад, флегма 4-6 год.

F ТФК/MeOH, наприклад, зовнішня температура протягом 18-65 год.

G K₂CO₃/DMF, потім 50 °C протягом 1-1,5 год., потім додання (VI), перемішування протягом 40 хвил., потім додання (IV)/Et₃N, потім зовнішня температура протягом 18 год.

G1 K₂CO₃/DMF, потім 50 °C під N₂ протягом 30 хвил., потім зовнішня температура, додання (VI), перемішування протягом 20 год.

G2 Розчин у DMF з N,N-діізопропілетиламіном, потім 50°C протягом 48 год., потім додання (IV), потім 50 °C протягом 48 год.

H HCl/метанол, потім зовнішня температура протягом 18 год.

Сполуки формул (IV), (VI), (XIA), (XII), (XIII), (XIV) і (XV) є відомими з літератури або є комерційно доступними, наприклад, від Sigma-Aldrich, UK, або можуть бути приготовлені по аналогії з відомими процедурами, наприклад, описаними у стандартних довідкових джерелах, наприклад, J. March, *Advanced Organic Chemistry*, 6th Edition (2007), WileyBlackwell, або *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost B.M. і Fleming I., (Eds.), Pergamon Press, 1991), включених у цей опис посиланням.

Приклади інших захисних груп, які можуть бути використані в описаному тут синтезі, засобів їх видалення можна знайти у T. W. Greene "*Protective Groups in Organic Synthesis*", 4th Edition, J. Wiley and Sons, 2006, включеному посиланням.

Для будь-яких описаних тут реакцій або процесів можуть бути використані звичайні способи нагрівання і охолодження, наприклад, масляні ванни з регулюванням температури або нагрівні блоки з регулюванням температури і льодо-сольові ванни або сухі льодо-ацетонні ванни. Можуть бути використані звичайні способи ізоляції, наприклад, екстракція з водного або неводного розчинника. Можуть бути використані звичайні способи сушіння органічних розчинників, розчинів або екстрактів, наприклад, струшування з безводним сульфатом магнію або безводним сульфатом натрію, або проведення через гідрофобну фритту. Можуть бути використані звичайні способи очищення, наприклад, кристалізація і хроматографія, наприклад, кремнеземна хроматографія або зворотно-фазова хроматографія. Кристалізація може бути проведена з звичайних розчинників, наприклад, етил ацетату, метанолу, етанолу або бутанолу, або їх водних сумішей. Тривалість і температура конкретних реакцій можуть контролюватись звичайними способами, наприклад, тонкошаровою хроматографією. і РХ-МС.

За потреби індивідуальні ізомерні форми сполук винаходу можуть бути приготовлені як індивідуальні ізомери з використанням звичайних процедур, наприклад, фракційної кристалізації діастереоізомерних похідних або хіральною РХВЕ.

Абсолютну стереохімію сполук можна визначати звичайними способами, наприклад, рентгенівською кристаллографією.

Аспекти винаходу ілюструються необмежуваними Прикладами, наведеними далі.

Загальні експериментальні деталі

Сполуки іменовано з використанням програмного забезпечення ACD/Name PRO 6,02 від Advanced Chemistry Developments Inc., Toronto, Ontario, M5H2L3, Canada.

Експериментальні деталі систем РХМС А-Д є такими:

Система А

Колонка: 50 мм x 2,1мм вн. д., 1,7 м Acquity UPLC ВЕН С₁₈

Потік: 1 мл/ хвил.

Темп.: 40°C

Межі виявлення УФ: 210 - 350 нм

Мас-спектр: реєструють на мас-спектрометрі, переміжно використовуючи сканувальні позитивний і негативний режими електророзпилювальної іонізації.

Розчинники: А: 0,1 % (об'єм/об'єм) мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % (об'єм/об'єм) мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Гradient:	Час (хвил.)	A %	B %
	0	97	3
	0,1	97	3

	1,4	0	100
	1,9	0	100
	2,0	97	3

Система В

Колонка: 30 мм x 4,6 мм вн. л., 3,5 мкм Sunfire колонка C₁₈

Потік: 3 мл/ хвил.

Темп.: 30 °С

Межі виявлення УФ: 210 - 350 нм

Мас-спектр: реєструють на мас-спектрометрі, переміжно використовуючи сканувальні позитивний і негативний режими електророзпилювальної іонізації.

Розчинники: А: 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти у воді

В: 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі

Гرادієнт:	Час (хвил.)	А %	В %
	0	97	3
	0,1	97	3
	4,2	0	100
	4,8	0	100
	4,9	97	3
	5,0	97	3

Система С

Колонка: 50 мм x 2,1мм вн. д., 1,7 мкм Acquity UPLC BEH C₁₈

Потік: 1 мл/ хвил.

Темп: 40 °С

Межі виявлення УФ: 210 - 350 нм

Мас-спектр: реєструють на мас-спектрометрі, переміжно використовуючи сканувальні позитивний і негативний режими електророзпилювальної іонізації.

Розчинники: А: 10 мМ бікарбонат амонію, коригований до рН 10

В: ацетонітрил

Градієнт:	Час (хвил.)	А %	В %
	0	99	1
	1,5	3	97
	1,9	3	97
	2,0	0	100

Система D

Колонка: 50 мм x 4,6 мм вн. д., 3,5 мкм колонка XBridge C₁₈

Потік: 3 мл/ хвил.

Темп: 30 °С

Межі виявлення УФ: 210-350 нм

Мас-спектр: реєструють на мас-спектрометрі, переміжно використовуючи сканувальні позитивний і негативний режими електророзпилювальної іонізації.

Розчинники: А: 10мМ бікарбонат амонію у воді, коригований до рН10

В: ацетонітрил

Градієнт:	Час (хвил.)	А %	В %
	0	99	1
	0,1	99	1
	4,0	3	97
	5,0	3	97

Хроматографічне очищення проводять на заздалегідь пакованих силікагелевих картриджах. Flashmaster II є автоматизованою багатокористувацькою хроматографічною системою від Argonaut Technologies Ltd, яка використовує одноразову нормальну фазу і картриджи (2 г - 100 г) екстракції твердої фази (SPE). Він забезпечує четверинне змішування розчинників у потоці для здійснення градієнтних способів. Зразки встановлюють у чергу, використовуючи багатофункціо-

нальне відкрите програмне забезпечення, яке керує розчинниками, потоками, профілем градієнту і станом збирання. Систему обладнано УФ детектором Кнауера (Кнауер) з змінною довжиною хвилі і двома колекторами фракцій Gilson FC204, що забезпечує зрізання піків, збирання і стеження.

Видалення розчинника у потоці нітрогену проводять при 30-40 °С на системі ZelenHouse Blowdown від Radleys Discovery Technologies Saffron Walden, Essex, CB11 3AZ, UK.

Спектри ¹H ЯМР реєструють у CDCl₃ або ДМСО-d₆ на спектрометрі Bruker DPX 400 або Bruker Avance DRX, або Varian Unity 400 на 400 МГц. Внутрішній стандарт - тетраметилсилан або залишковий протонований розчинник при 7,25 1/млн для CDCl₃ або 2,50 1/млн для ДМСО-d₆.

Мас-орієнтовану РХВЕ проводять в умовах, визначених нижче. Виявленням через ЕА є усереднений сигнал з довжиною хвилі 210 - 350 нм і мас-спектр реєструють на мас-спектрометрі, переміжно використовуючи сканувальні позитивний і негативний режими електророзпилювальної іонізації.

Спосіб А

Спосіб А реалізують на колонці XBridge C₁₈

А = 10 мМ водний бікарбонат амонію, коригований до рН 10.

В = ацетонітрил.

Спосіб В

Спосіб В реалізують на колонці Sunfire C₁₈ (звичайно 150 мм x 19 мм вн. д., пакувальний діаметр 5 мкм) при зовнішній температурі. Розчинники:

А = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти у воді

В = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі.

Спосіб С

Спосіб С реалізують на колонці Sunfire C₁₈ (звичайно 150 мм x 19 мм вн. д., пакувальний діаметр 5 мкм) при зовнішній температурі. Розчинники:

А = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин трифлуороцтової кислоти у воді

В = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі.

Спосіб D

Спосіб D реалізують на колонці Atlantis C₁₈ (звичайно 100 мм x 30 мм вн. д., пакувальний діаметр 5 мкм) при зовнішній температурі. Розчинники:

А = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти у воді

В = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти в ацетонітрилі.

Спосіб Е

Спосіб Е реалізують на колонці Supelcosil ABZ+Plus (звичайно 100 мм x 21,2 мм вн. д., пакувальний діаметр 5 мкм) при зовнішній температурі. Розчинники:

А = 0,1 % (об'єм/об'єм) розчин мурашиної кислоти у воді

В = ацетонітрил: вода 95:5 +0,05 % мурашиної кислоти

ПРИКЛАДИ

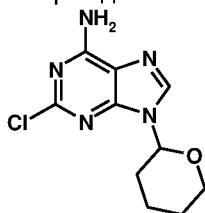
Інтермедіат 1: 2,6-дихлор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин



До 2,6-дихлорпурину (25,0 г) (від, наприклад, Aldrich, UK) додають етил ацетат (260 мл), потім р-толуолсульфонову кислоту (0,253 г). Суміш нагрівають до 50 °С і додають 3,4-дигідро-2Н-піран (16,8 г). Реакційну суміш нагрівають при 50 °С 4 год., потім випарюють in vacuo, отримуючи названу сполук як жовту тверду речовину (36,9 г).

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,35 (1H, s), 5,77 (1H, dd), 4,20 (1H, m), 3,79 (1H, m), 2,20-1,65 (6H, m).

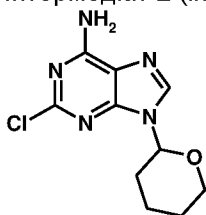
Інтермедіат 2: 2-хлор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



2,6-дихлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін (36,9 г) нагрівають з 2М амонієм в ізопропанолі (250 мл) при 50 °С протягом 5 год. Після відстоювання при зовнішній температурі протягом ночі додають ще 2М амонію у ізопропанолі (100 мл) для руйнування отриманого фільтрувально-го залишку і реакційну суміш нагрівають ще 9 год. до завершення реакції. До реакційної суміші додають воду (70 мл) і жовту тверду речовину відфільтровують. Тверду речовину промивають ізопропіловим спиртом: вода (5:1 ((об'єм/об'єм)), 60 мл) і потім сушать повітрям з всмоктуванням, отримуючи першу порцію.. Фільтрат фільтрують після відстоювання протягом ночі для ізолювання осад і обидві тверді речовини сушать in vacuo. Перша частин є чистою, друга частина показує невелике забруднення (ізольований широкий сигнал 3,5 1/млн, відсутній у першій частині), але вони є в іншому ідентичними. Отримано першу частину (28,4 г) і другу частину (3,42 г).

¹H ЯМР (CDCl₃): 8,01 (1H, s), 5,98 (2H, broad s), 5,70 (1H, dd), 4,16 (1H, m), 3,78 (1H, m), 2,15-1,60 (6H, перекриває m).

Інтермедіат 2 (інший спосіб): 2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



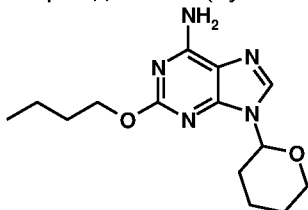
До розчину 2,6-дихлорпурину (25 г) (від, наприклад, Aldrich, UK) у сухому етил ацетаті (200 мл) додають р-толуолсульфонової кислоти моногідрат (235 мг). Реакцію нагрівають до 50 °С і додають 3,4-дигідро-2H-піран (18,1 мл). Реакцію залишають перемішуватись при 50 °С на 1 год. і розчинник видаляють під зниженим тиском, отримуючи жовту тверду речовину. Суспензію цієї твердої речовини (~36 г) у 2,0 М амонію в ізопропанолі (460 мл) нагрівають під нітрогеном при 60 °С 4 год. з конденсатором. Реакцію вливають у воду (50 мл) і залишають охолонути протягом ночі. Осад фільтрують і сушать на роторному випарювачі (60 °С) протягом 30 хвил. і отримують названу сполуку як білувату тверду речовину, 31 г (93 %, 2 операції).

МС, обчислений для (C₁₀H₁₂ClN₅O)⁺ = 254, 256

МС, отриманий (електророзпилювання): (M)⁺ = 254, 256 (3:1)

¹H ЯМР ((CD₃)₂SO): δ 8,43 (1H, s), 7,82 (2H, s), 5,55 (1H, dd), 4,00 (1H, m), 3,69 (1H, m), 2,21 (1H, m), 1,95 (2H, m), 1,74 (1H, m), 1,56 (2H, m).

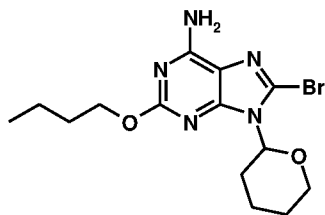
Інтермедіат 3: 2-(бутилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



До бутан-1-ол (76 мл) додають порціями трет-бутоксид натрію (15,2 г) (реакційна суміш розігрівається) і перемішують до гомогенності (прибл. 15 хвил.) потім додають 2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (10,0 г) і отримують блідожовтий розчин. Реакційну суміш нагрівають до 100 °С протягом ночі, потім видаляють максимальну кількість бутан-1-олу в потім розділяють між діетил етером і водою. Діетил етерну фазу відділяють і водну фазу екстрагують діетил етером. Об'єднані органічні шари сушать над сульфат магнію (безводним). Сульфат магнію відфільтровують і фільтрат видаляють, отримуючи коричневе в'язке масло, яке азеотропують з толуол (3 рази) і витримують у глибокому вакуумі протягом ночі, переносять у нову колбу з ДХМ і видаляють розчинник під зниженим тиском, вносять у глибокий вакуум і отримують названу сполуку як коричневе скло (9,45 г).

¹H ЯМР (CDCl₃): 7,85 (1H, s), 5,92 (2H, broad s), 5,64 (1H, d), 4,32 (2H, t), 4,14 (1H, m), 3,75 (1H, m), 2,10–1,95 (3H, перекриває m), 1,81–1,58 (5H, перекриває m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

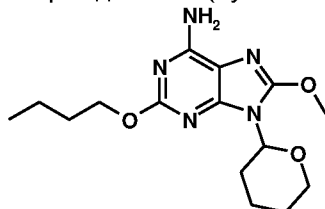
Інтермедіат 4: 8-бром-2-(бутилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



2-(бутилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (9,45 г) розчиняють у хлороформі (50 мл) і охолоджують до 0 °С (лід-ванна). До розчину додають порціями N-бромсукцинімід (6,07 г) при температурі нижче 3 °С. Темнозелений розчин перемішують при 2,5 °С 30 хвил. потім залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують 6 год. Реакційну суміш промивають водою (100 мл, двічі). Органічну фазу сушать/відділяють, використовуючи гідрофобну фриту, і випарюють, отримуючи темнокоричневу гуму, яку очищають кремнеземною хроматографією (120 г) (ISCO) з градієнтом 0–50 % етил ацетат:циклогексан, отримуючи названу сполуку білодожовту тверду речовину (8,37 г).

¹H ЯМР (CDCl₃): 5,61 (1H, dd), 5,49 (2H, broad s), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,71 (1H, m), 3,04 (1H, m), 2,11 (1H, broad d), 1,89–1,45 (6H, перебиває m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

Інтермедіат 5: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



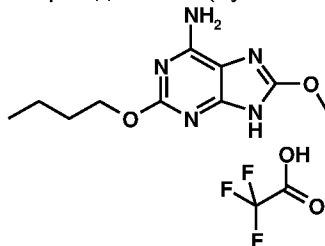
8-бром-2-(бутилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (8,37 г) нагрівають до температури флегми з 25 % метоксиду натрію у метанолі (14,4 мл) і метанолі (65 мл) протягом 4,5 год. Реакційну суміш концентрують під зниженим тиском і розділяють між етил ацетатом і насиченим розчином хлориду амонію. Відділяють органічну фазу і екстрагують у етил ацетат. Об'єднані органічні фази промивають розсолон (двічі). Органічну фазу пропускають через гідрофобну фриту і після відділення води випарюють, отримуючи світлокоричневу гуму, яку вносять у глибокий вакуум, отримуючи піну (7,52 г), яка стискається у гуму (7,34 г) під зовнішнім тиском і твердіє протягом ночі, і отримують названу сполуку жовту аморфну тверду речовину.

МС, обчислений для (C₁₅H₂₃N₅O₃)⁺ = 321

МС, отриманий (електророзпилювання): (M+H)⁺ = 322

¹H ЯМР (CDCl₃): 5,50 (1H, dd), 5,17 (2H, broad s), 4,29 (2H, t), 4,12 (3H, s і 1H, m), 3,70 (1H, m), 2,77 (1H, m), 2,05 (1H, m), 1,82–1,63 (6H, перебиває m), 1,50 (2H, m), 0,97 (3H, t).

Інтермедіат 6: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін трифлуорацетат salt



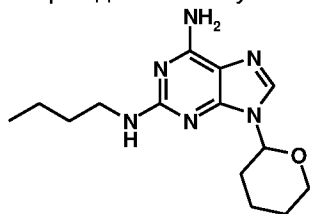
До розчину 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну (7,34 г) у метанолі (100 мл) додають трифлуороцтову кислоту (10 мл). Суміш перемішують при зовнішній температурі протягом доби, отримуючи суспензію. Реакційну суміш концентрують до невеликої кількості (густий шлам), потім розріджують етил ацетатом (50 мл). Отриманий шлам фільтрують і промивають невеликою кількістю етил ацетату до знебарвлення фільтрату. Тверду речовину сушать повітрям і потім in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (6,20 г). Фільтрат концентрують, отримуючи шлам, який розріджують невеликою кількістю етил ацетату (10 мл) і потім фільтрують і сушать, як описано вище. Цю другу частини ізолюють як білу тверду речовину (0,276 г). Обидві частини є ідентичними (ЯМР).

МС, обчислений для (C₁₀H₁₅N₅O₂)⁺ = 237

МС, отриманий (електророзпилювання): (M+H)⁺ = 238

¹H ЯМР (CD₃OD): 4,47 (2H, t), 4,15 (3H, s), 1,80 (2H, m), 1,50 (2H, m), 0,99 (3H, t) (взаємозамінні NH₂, NH і COOH протони не помічено).

Інтермедіат 7: N²-бутил-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діамін



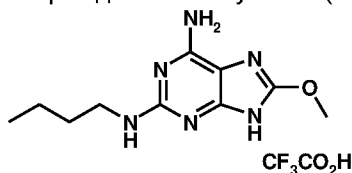
До розчину 2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну (10 г) у сухому етилен гліколі (50 мл) при кімнатній температурі під нітрогеном додають n-бутиламін (16 мл). Реакці нагрівають при 120 °С протягом ночі, потім охолоджують до кімнатної температури, розріджують етил ацетатом (150 мл) і промивають водою (2 x 50 мл). Органічний шар сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують in vacuo, отримуючи названу сполуку як в'язке зелене масло (10,2 г), яке використовують без подальшого очищення.

МС, обчислений для (C₁₄H₂₂N₆O)⁺ = 290

МС, отриманий (електророзпилювання): (M+H)⁺ = 291

¹H ЯМР ((CD₃)₂SO): δ 7,8 (1H, s), 6,6 (2H, s), 6,2 (1H, t), 5,4 (1H, dd), 4,0 (1H, m), 3,6 (1H, m), 3,2 (2H, m), 2,2 (1H, m), 1,9 (1H, m), 1,8 (1H, m), 1,7 (1H, m), 1,5 (2H, m), 1,4 (2H, m), 1,3 (2H, m), 0,9 (3H, t).

Інтермедіат 8: N²-бутил-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діамін трифлуороцтов кислот salt



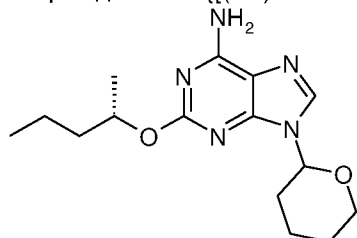
До розчину сирого N²-бутил-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діаміну (прибл. 10,2 г) у сухому хлороформі (100 мл) при кімнатній температурі додають порціями N-бромсукцинімід (6,3 г) протягом 5 хвил. Темний розчин залишають перемішуватись при кімнатній температурі на 30 хвил. Реакційну суміш промивають водою. (20 мл). Органічну фазу пропускають через гідрофобну фриту і концентрують in vacuo, отримуючи бежеву тверду речовину, яку розчиняють у сухому метанолі (100 мл) і при кімнатній температурі під нітроген додають розчин метоксиду натрію (25 % (за масою) у метанол, 24 мл). Реакцію нагрівають при 65 °С, з конденсатором, протягом ночі, потім охолоджують і концентрують in vacuo. Отриманий оранжевий залишок вносять в етил ацетат (150 мл) і вливають у насичений водний хлорид амонію (50 мл). Органічний шар відділяють і промивають водою (50 мл), потім сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують in vacuo. Додають у сухому метанол (70 мл) при кімнатній температурі трифлуороцтову кислоту (7 мл). Реакці перемішують 30 год. і концентрують in vacuo, отримуючи темнокоричневу тверду речовину, яку вносять у діетил етер (20 мл) і перетирають. Тверду речовину фільтрують, отримуючи названу сполуку як бежеву тверду речовину (3,3 г, 35 %, 4 операції).

МС, обчислений для (C₁₀H₁₆N₆O)⁺ = 236

МС, отриманий (електророзпилювання): (M+H)⁺ = 237

¹H ЯМР ((CD₃)₂SO): δ 13,3-12,3 (1H, br.m), 8,6-7,3 (2H, m), 4,05 (3H, s), 3,28 (2H, m), 1,52 (2H, m), 1,33 (2H, m), 0,89 (3H, t) (залишковий взаємозамінний протон неясний).

Інтермедіат 9: 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Спосіб А

Т-бутоксид натрію (48,5 г, 505 ммоль) додають порціями до (S)-2-пентанолу (185 мл) (від, наприклад, Julich Chiral Solutions, Germany) при кімнатній температурі і перемішують до гомогенності (реакція є екзогенною). Додають 2-хлор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін (32 г, 126 ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 70 °С 72 год. Реакці охолоджують до кімнатної температури і розділяють між етил ацетатом (500 мл) і водою (500 мл). Органічну фазу промивають насиченим розчином хлориду натрію (100 мл), сушать (MgSO₄), фільтрують і випарюють. Зали-

шок перетирають з етер і тверду речовину фільтрують. Осад промивають етером і фільтрати об'єднують і випарюють. Сирий матеріал (прибл. 30 г) розчиняють у ДМСО:метанолі (1:1) і очищають хроматографією на зворотно-фазовій (C₁₈) колонці (330 г) з градієнтом 25-65 % ацетонітрил (+0,1 %ТФК)-вода(+0,1 %ТФК) у 8 об'ємах колонки, фракції негайно нейтралізують насиченим водним розчином карбонату натрію. Відповідні фракції об'єднують і розділяють між ДХМ і насиченим водним гідрокарбонатом натрію. Органічну фазу сушать, пропускаючи через гідрофобну фритту, фільтрують і випарюють, отримуючи названу сполуку блідокремову піну (14,97 г).

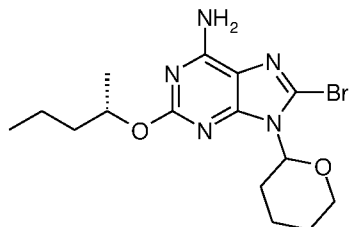
РХМС (Система В): t_{RET} = 2,21 хвил.; МН⁺ 306

Спосіб В

Т-бутоксид натрію (206 г, 2,144 моль) додають до (S)-2-пентанолу (720 мл, 6,58 моль) (від, наприклад, Julich Chiral Solutions, Germany) у 2-літровій круглодонній колбі. Суміш перемішують при 50 °С до розчинення усього т-бутоксиду натрію. Додають порціями 2-флуор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін (130 г, 548 ммоль) протягом 5 хвил. Через 3 год. РХМС показує повне поглинання початкового матеріалу, і суміш вливають у лід/воду (3 л) і потім екстрагують метил т-бутил етером. Це дає емульсію, яку фільтрують через Celite і органічну фазу відділяють. Водний шар обробляють твердим NaCl і потім екстрагують метил т-бутил етером. Органічні екстракти об'єднують і промивають розсоллом, сушать над сульфатом магнію, фільтрують і потім випарюють, отримуючи названу сполуку як блідокоричневу гуму (158,59 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,65 хвил.; МН⁺ 306

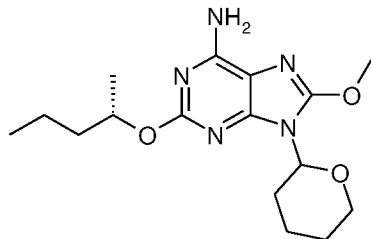
Інтермедіат 10: 8-бром-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



Н-бромсукцинімід (12,16 г, 68,3 ммоль) додають порціями протягом 5 хвил. до перемішаного розчину 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (14,9 г, 48,8 ммоль) у хлороформі (80 мл) при <5 °С в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш перемішують при <5 °С протягом 5 год., потім промивають насиченим розчином гідрокарбонату натрію (80 мл), потім водою (80 мл). Піну розчиняють у ДХМ (50 мл) і промивають водою (50 мл), потім розсоллом (50 мл). Об'єднані водні фази промивають ДХМ (50 мл). Об'єднані органічні шари сушать через гідрофобну фритту і розчинник видаляють in vacuo, отримуючи названу сполуку як оранжеву піну (18,5 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,06 хвил.; МН⁺ 384/386

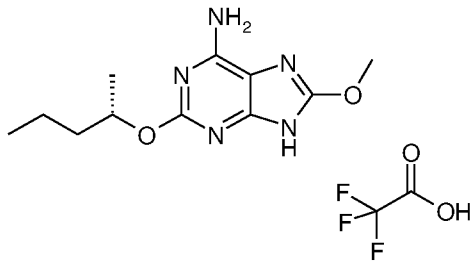
Інтермедіат 11: 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



8-бром-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін (7,1 г, 18,48 ммоль) розчиняють у безводному метанолі (70 мл) і краплями додають розчин метоксиду натрію (25 %) у метанол (8 мл) в атмосфері нітрогену. Розчин нагрівають до температури флегми при 90 °С протягом 4 год. в атмосфері нітрогену. Додають ще метоксиду натрію у метанол (25 % розчин, 3 мл) і реакцію перемішують при 60 °С ще 16 год. Додають ще метоксиду натрію у метанолі (25 % розчин, 5 мл) і реакцію перемішують при 90 °С 7 год. Розчинник видаляють на роторному випарювачі і сирий продукт розділяють між EtOAc (75 мл) і насиченим розчином хлориду амонію (75 мл). Органічний шар промивають розсоллом (75 мл). Розчинник видаляють на роторному випарювачі і отримують названу сполуку як блідооранжеву піну (6 г).

РХМС (Система С): t_{RET} = 1,14 хвил.; МН⁺ 336, 337

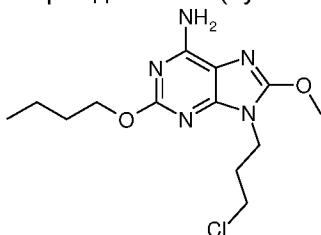
Інтермедіат 12: 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін трифлуорацетат salt



[(1S)-1-метилбутил]окси-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (6 г, 17,89 ммоль) розчиняють у метанолі (50 мл). Краплями додають трифлуороцтову кислоту (20,67 мл, 268 ммоль) і суміш перемішують при 20 °С 72 год. в атмосфері нітрогену. Розчинник видаляють *in vacuo* і отриману тверду речовину промивають етилацетатом і фільтрують. Фільтрат видаляють під зниженим тиском і залишок промивають етил ацетатом. Об'єднані залишки сушать у вакуумній печі 2 год., отримуючи названу сполук як білувату тверду речовину (5,3 г).

РХМС (Система С): $t_{\text{RET}} = 0,76$ хвил.; MH^+ 252, 253

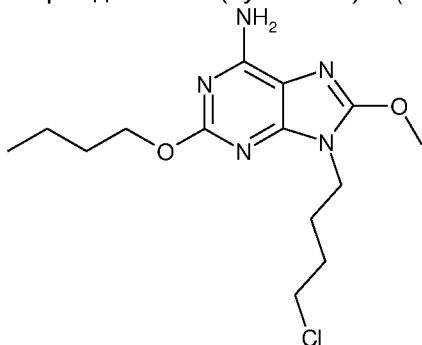
Інтермедіат 13: 2-(бутилокси)-9-(3-хлорпропіл)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін



2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін трифлуорацетат (4,7 г, 13,38 ммоль) і карбонат калію (4,62 г, 33,4 ммоль) у сухому ДМФ (50 мл) перемішують і нагрівають при 50 °С під нітрогеном протягом 75 хвил. Суміш залишають охолонути до кімнатної температури і потім охолоджують до 0 °С і додають 1-бром-3-хлорпропан (2,106 г, 13,38 ммоль). Суміш перемішують при 0-10 °С протягом приблизно 5 год., потім залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом приблизно ще 40 год., після чого РХМС показує приблизно 70 % бажаного продукту. Суміш залишають відстоятись і надосадову рідину видаляють піпеткою і розчинник випарюють на ротормному випарювачі, використовуючи вакуумний насос при приблизно 23 °С. Додають хлороформ і воду, об'єднані залишки перемішують і фази розділяють, використовуючи гідрофобну фриту. Водний шар екстрагують хлороформом і об'єднані екстракти випарюють у глибокому вакуумі при 23 °С, отримуючи жовту тверду речовину (2,798 г). Цей сирий матеріал об'єднують з подібним матеріалом, отриманим у двох подібних приготуваннях (0,56 г і 0,995 г) і очищають колонною флеш-хроматографією на кремнеземі, використовуючи 2:1 етил ацетат/хлороформ як елюент, отримуючи названу сполуку як білувату тверду речовину (3,011 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,79$ хвил.; MH^+ 314, 316

Інтермедіат 14: 2-(бутилокси)-9-(4-хлорбутіл)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін

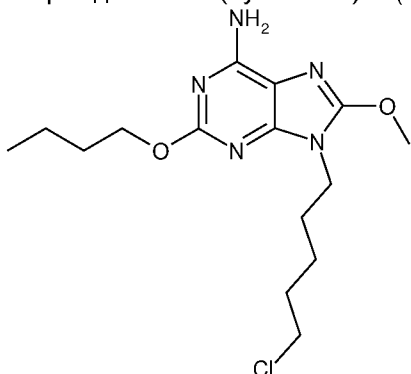


2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін трифлуорацетат (2 г, 5,69 ммоль) і карбонат калію (1,967 г, 14,23 ммоль) суспендують у ДМФ (20 мл) і нагрівають до 50 °С під нітрогеном 30 хвил. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-4-хлорбутан (0,656 мл, 5,69 ммоль) і перемішування продовжують при кімнатній температурі протягом 20 год. Розчинник випарюють під зниженим тиском і залишок розділяють між ДХМ (40 мл) і водою. (40 мл). Шари розділяють, використовуючи гідрофобну фриту, і водний шар промивають ДХМ (10 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують *in vacuo*, отримуючи сирий матеріал, який очищають кремнеземною хроматографією, використовуючи FlashMaster (70 г картридж) з елюентом і градієнтом

циклогексан:етил ацетат 0-100 % градієнт протягом 30 хвил. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випарюють, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (1,4 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,92$ хвил.; $MH^+ = 328, 330$

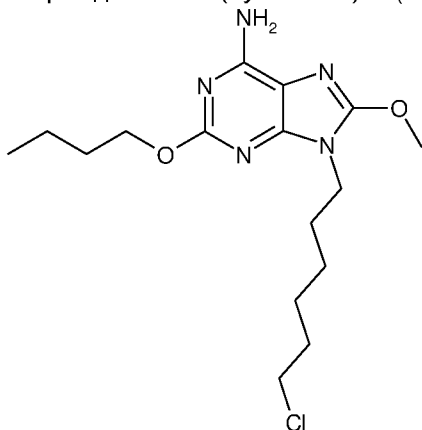
Інтермедіат 15: 2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін трифлуорацетат (2 г, 5,69 ммоль) і карбонат калію (1,967 г, 14,23 ммоль) суспендують у ДМФ (20 мл) і нагрівають до 50 °С, під нітрогеном протягом 1 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-5-хлорпентан (0,75 мл, 5,69 ммоль) і перемішування продовжують при кімнатній температурі ще 18 год. Реакційну суміш розділяють між ДХМ (40 мл) і водою (40 мл) і шари розділяють, використовуючи гідрофобну фритту. Водний шар екстрагують ДХМ (10 мл) і об'єднану органіку промивають насиченим розчином хлориду літію, відділяють (гідрофобною фриттою) і концентрують *in vacuo*, отримуючи названу сполуку як жовте масло (1,946 г).

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 2,58$ хвил.; $MH^+ = 342, 344$

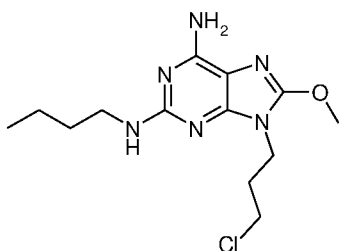
Інтермедіат 16: 2-(бутилокси)-9-(5-хлоргексил)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



До розчину 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін трифлуорацетату (3 г, 8,54 ммоль) у ДМФ (30 мл) додають карбонат калію (2,95 г, 21,35 ммоль) і суміш перемішують при 60 °С 1 год. в атмосфері нітрогену. Суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 1-бром-6-хлоргексан (1,27 мл, 8,54 ммоль). Реакцію нагрівають до 50 °С і перемішують протягом ночі в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш розріджують водою (прибл. 50 мл) і екстрагують етил ацетатом (2 x 70 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать ($MgSO_4$), фільтрують і фільтрат концентрують, отримуючи оранжеве масло (прибл. 3,5 г). Цей матеріал розчиняють у ДХМ і очищають на Flashmaster II (70 г амінопропільний картридж) використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексан як градієнт протягом 60 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють *in vacuo*, отримуючи названу сполуку як жовте масло, яке твердіє, даючи жовту тверду речовину (1,2 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,59$ хвил.; $MH^+ = 356, 358$

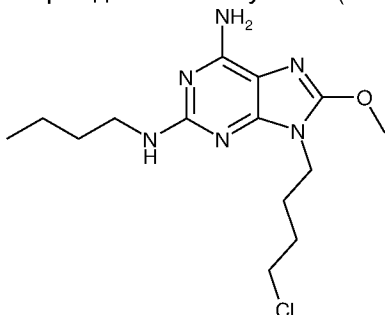
Інтермедіат 17: N²-бутил-9-(3-хлорпропіл)-8-(метилокси)-9Н-пурин-2,6-діамін



N^2 -бутил-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діамін трифлуорацетат (701 мг, 2,001 ммоль) і карбонат калію (690 мг, 4,99 ммоль) суспендують у ДМФ (10 мл) і суміш нагрівають при 50 °С під нітрогеном протягом 2 год. Суміш залишають охолонути і додають 1-бром-3-хлорпропан (198 мкл, 2,002 ммоль) і реакційну суміш перемішують при зовнішній температурі протягом ночі. Через 16 год. реакційну суміш розділяють між водою і ДХМ (25 мл кожного). Водну фазу екстрагують ДХМ (2 x 20 мл). Об'єднані ДХМ екстракти сушать над сульфатом магнію і концентрують *in vacuo*, отримуючи нечисту названу сполуку як блідожовте масло з твердими компонентами (0,76 г), яку використовують без подальшого очищення.

РХМС (Система D): $t_{RET} = 2,75$ хвил.; $MH^+ = 313, 315$

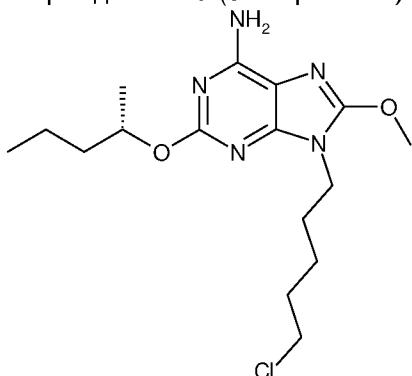
Інтермедіат 18: N^2 -бутил-9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діамін



N^2 -бутил-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діамін трифлуорацетат (5 г, 14,27 ммоль) і карбонат калію (4,93 г, 35,7 ммоль) суспендують у ДМФ (40 мл) і нагрівають до 50 °С під нітрогеном протягом 30 хвил. Суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-4-хлорбутане (1,645 мл, 14,27 ммоль) і перемішування продовжують при кімнатній температурі ще 20 год. Розчинник концентрують у вакуумі і залишок розділяють між ДХМ (100 мл) і водою (100 мл). Шар розділяють, використовуючи гідрофобну фриту і водну фазу екстрагують ДХМ (100 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують *in vacuo* і залишок очищають хроматографією, використовуючи FlashMaster (100 г кремнеземний картридж) і використовуючи ДХМ:метанол 0-25 % градієнт протягом 40 хвил. Бажані фракції об'єднують і концентрують у вакуум, отримуючи нечисту названу сполуку як жовте масло (5,1 г).

РХМС (Система D): $t_{RET} = 2,88$ хвил.; $MH^+ = 327, 329$

Інтермедіат 19: 9-(5-хлорпентил)-2-[[$(1S)$]-1-метилбутил]окси}-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін

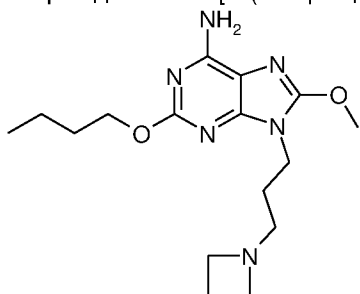


2-[[$(1S)$]-1-метилбутил]окси}-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін трифлуорацетат (600 мг, 1,642 ммоль) і карбонат калію (567 мг, 4,11 ммоль) перемішують при 60 °С у ДМФ (10 мл) протягом 1 год. під нітрогеном. Реакцію охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-5-хлорпентан (0,216 мл, 1,642 ммоль) і тріетиламін (0,343 мл, 2,464 ммоль) і суміш перемішують при 20 °С під нітрогеном протягом 16 год. Суміш розріджують водою (10 мл) і розсоллом (10 мл) і екстрагують ДХМ (2 x 10 мл). Об'єднані органічні екстракти випарюють і залишок розчиняють у ДХМ і очищають колонною хроматографією використовуючи Flashmaster II (70 г амінопропіловий

картридж) з 0-100 % етил ацетату у циклогексані як градієнт протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як жовту гуму (430 мг).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 4,15$ хвил.; $MH^+ = 356, 358$

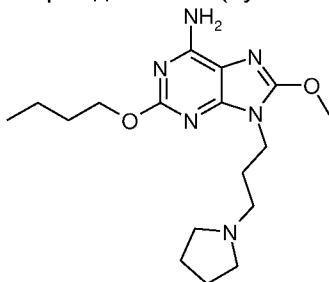
Інтермедіат 20: 9-[3-(1-ацетидиніл)пропіл]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетат (100 мг, 0,285 ммоль) розчиняють у ДМФ (1 мл) і додають карбонат калію (98 мг, 0,712 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 50 °С під нітрогеном протягом 1 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають 1,3-дибромпропан (0,029 мл, 0,285 ммоль) і після перемішування протягом 40 хвил. додають ацетидин (0,038 мл, 0,569 ммоль) і тріетиламін (0,079 мл, 0,569 ммоль) у ДМФ (1 мл). Реакційну суміш перемішують 18 год., розчинник видаляють і залишок розділяють між ДХМ (2 мл) і водою (2 мл). Шари розділяють, використовуючи гідрофобну фриту і водну фазу екстрагують ДХМ (2 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок розчиняють у 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) і очищають МДАР (Спосіб А). Фракції, що містять продукт, випарюють під потоком нітрогену, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (13 мг).

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 1,07$ хвил.; $MH^+ = 335$

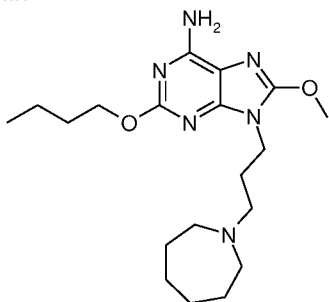
Інтермедіат 21: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,3-дибромпропану і піролідину.

РХМС (Система C): $t_{\text{RET}} = 0,60$ хвил.; $MH^+ = 349$

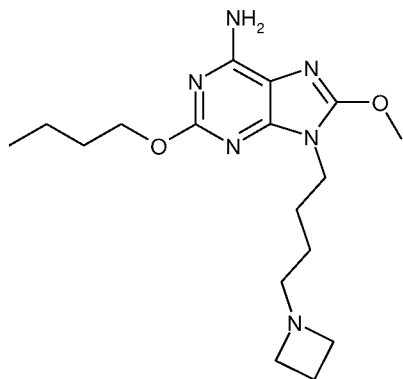
Інтермедіат 22: 2-(бутилокси)-9-[3-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пропіл]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,3-дибромпропану і гексагідро-1Н-азепіну.

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 1,24$ хвил.; $MH^+ = 377$

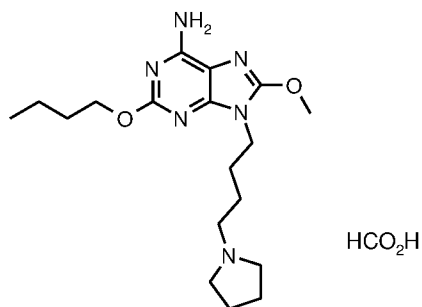
Інтермедіат 23: 9-[4-(1-ацетидиніл)бутил]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



2-(бутилокси)-9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін (100 мг, 0,305 ммоль), ацетидин (0,021 мл, 0,305 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,107 мл, 0,610 ммоль) розчиняють у ДМФ (2 мл) і нагрівають при 50 °С 48 год. РХМС показує незавершеність реакції і тому додають ацетидин (0,021 мл, 0,305 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,107 мл, 0,610 ммоль) і реакційну суміш нагрівають при 50 °С ще 48 год. Суміш розділяють між ДХМ (4 мл) і водою (4 мл) і шари розділяють, використовуючи гідрофобну фриту. Водну фазу екстрагують ДХМ (4 мл) і об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок очищають МДАР (Спосіб А). Фракції, що містять продукт випарюють у потоці нітрогену, отримуючи названу сполуку як прозору гуму (7,6 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,15$ хвил.; $MH^+ = 349$

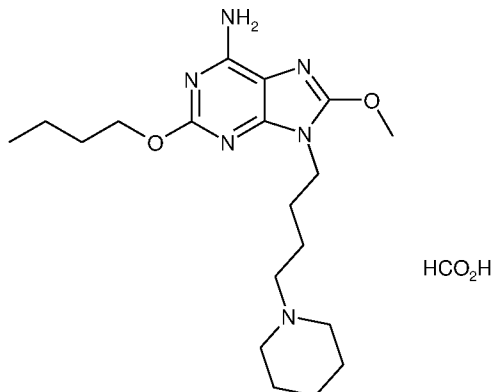
Інтермедіат 24: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піролідиніл)бутил]-9H-пурин-6-амін, сіль мурашиної кислоти



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,4-дибромбутану і піролідину, використовуючи Спосіб D.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ хвил.; $MH^+ = 363$

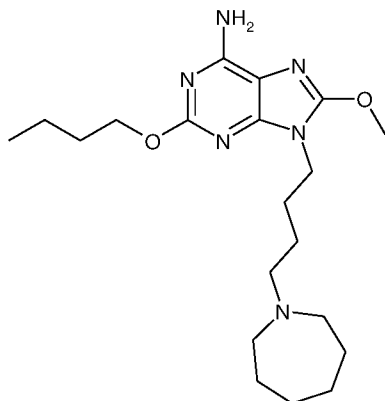
Інтермедіат 25: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9H-пурин-6-амін, сіль мурашиної кислоти



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,4-дибромбутану і піперидину, але з послідовним масовим автоприготуванням, використовуючи Спосіб А, потім Спосіб D.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,22$ хвил.; $MH^+ = 377$

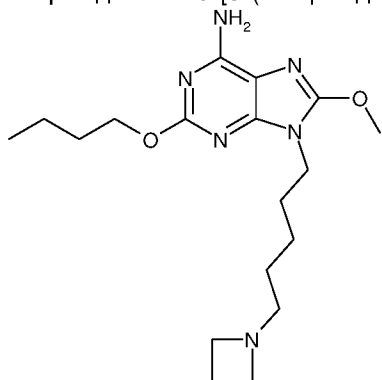
Інтермедіат 26: 2-(бутилокси)-9-[4-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)бутил]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,4-дибромбутану і гексагідро-1H-азепіну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,30$ хвил.; $MH^+ = 391$

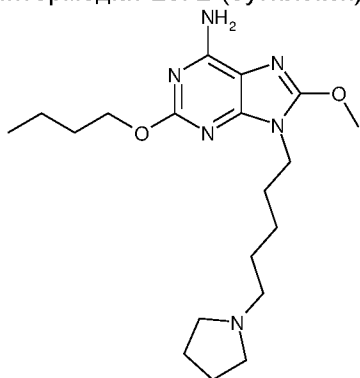
Інтермедіат 27: 9-[5-(1-ацетидиніл)пентил]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін (100 мг, 0,293 ммоль), ацетидин (0,020 мл, 0,293 ммоль) і N,N-діізопропілетиламін (0,102 мл, 0,585 ммоль) розчиняють у ДМФ (2 мл) і нагрівають при 50 °С протягом 72 год. Розчинник видаляють in vacuo і залишок розділяють між ДХМ (5 мл) і водою (5 мл) і шари розділяють, використовуючи гідрофобну фриту. Водну фазу екстрагують ДХМ (5 мл) і об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок розчиняють у 1:1 MeOH:ДМСО (1 мл) і очищають MDAP (Спосіб А). фракції, що містять продукт, випарюють у потоці нітрогену, отримуючи названу сполуку як прозору гуму (6,8 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,26$ хвил.; $MH^+ = 363$

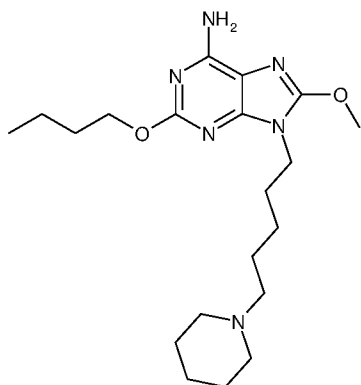
Інтермедіат 28: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[5-(1-піролідиніл)пентил]-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 27 з 2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-аміну і піролідину.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,27$ хвил.; $MH^+ = 377$

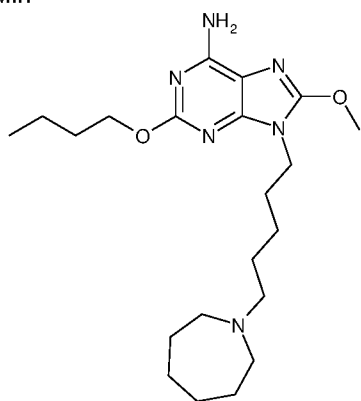
Інтермедіат 29: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 27 з 2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,33$ хвил.; $MH^+ = 391$

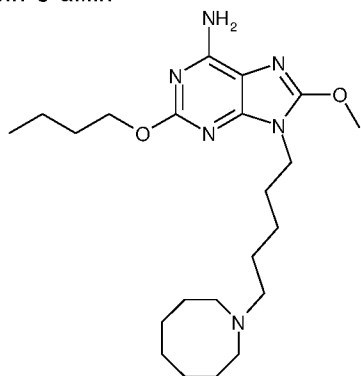
Інтермедіат 30: 2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)пентил]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 27 з 2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-аміну і гексагідро-1H-азепіну з очищенням МДАР, використовуюючи Спосіб А і потім Спосіб Е.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,38$ хвил.; $MH^+ = 405$

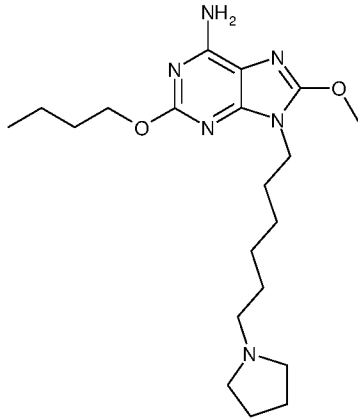
Інтермедіат 31: 2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1(2H)-азоциніл)пентил]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 38 з 2-(бутилокси)-9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-аміну і октагідроазоцину.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,45$ хвил.; $MH^+ = 419$

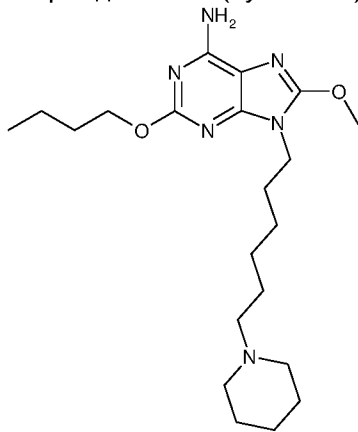
Інтермедіат 32: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[6-(1-піролідиніл)гексил]-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 38 з 2-(бутилокси)-9-(6-хлоргексил)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-аміну і піролідину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,97$ хвил.; $MH^+ = 391$

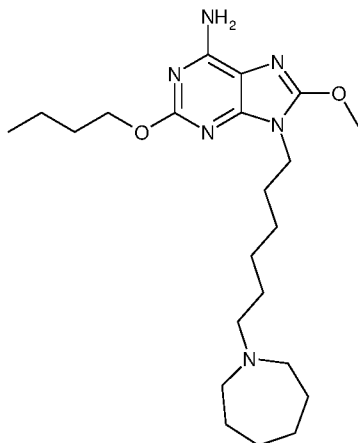
Інтермедіат 33: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[6-(1-піперидиніл)гексил]-9H-пурін-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 38 з 2-(бутилокси)-9-(6-хлоргексил)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,12$ хвил.; $MH^+ = 405$

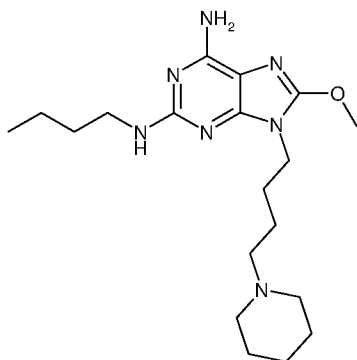
Інтермедіат 34: 2-(бутилокси)-9-[6-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)гексил]-8-(метилокси)-9H-пурін-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 38 з 2-(бутилокси)-9-(6-хлоргексил)-8-(метилокси)-9H-пурін-6-аміну і гексагідро-1H-азепіну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,20$ хвил.; $MH^+ = 419$

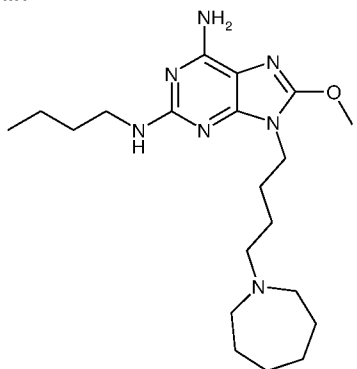
Інтермедіат 35: N²-бутил-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9H-пурін-2,6-діамін



N²-бутил-8-(метилокси)-3Н-пурин-2,6-діамін трифлуорацетат (192 мг, 0,547 ммоль) і карбонат калію (189 мг, 1,368 ммоль) суспендують у ДМФ (3 мл) і нагрівають до 60 °С протягом 1 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-4-хлорбутан (0,063 мл, 0,547 ммоль) і реакцію перемішують 18 год. Додають піперидин (0,054 мл, 0,547 ммоль) і тріетиламін (0,076 мл, 0,547 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 60 °С протягом 72 год. Розчинник видаляють *in vacuo* і залишок розділяють між ДХМ (2 мл) і водою (2 мл). Водну фазу екстрагують ДХМ (2 мл) і об'єднані органічні екстракти концентрують. Залишок (прибл. 200 мг) розчиняють у 1:1 MeOH:DMCO (1 мл) і очищають MDAP (Спосіб А). Фракції, що містять продукт, випарюють *in vacuo*, отримуючи нечисту названу сполуку як жовту гуму (106 мг), який використовують без подальшого очищення.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,11$ хвил.; $MH^+ = 376$

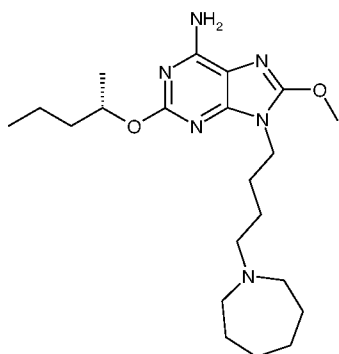
Інтермедіат 36: N²-бутил-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-8-(метилокси)-9Н-пурин-2,6-діамін



N²-бутил-8-(метилокси)-3Н-пурин-2,6-діамін трифлуорацетат (192 мг, 0,547 ммоль) і карбонат калію (189 мг, 1,368 ммоль) суспендують у ДМФ (3 мл) і нагрівають до 60 °С протягом 1 год.. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, додають 1-бром-4-хлорбутане (0,063 мл, 0,547 ммоль) і реакцію перемішують 18 год. Додають гексагідро-1Н-азепін (54,2 мг, 0,547 ммоль) і тріетиламін (0,076 мл, 0,547 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 60 °С протягом 18 год. Розчинник видаляють *in vacuo* і залишок розділяють між ДХМ (5 мл) і водою (5 мл). Водну фазу екстрагують ДХМ (5 мл) і об'єднані органічні екстракти концентрують *in vacuo*. Залишок розчиняють у 1:1 MeOH:DMCO (2 мл) і очищають ін'єкціями MDAP (Спосіб В), отрмуючи матеріал (74 мг), який очищають MDAP (Спосіб А). Фракції, що містять продукт, випарюють у потоці нітрогену, отримуючи названу сполуку як прозору гуму (13 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,12$ хвил.; $MH^+ = 390$

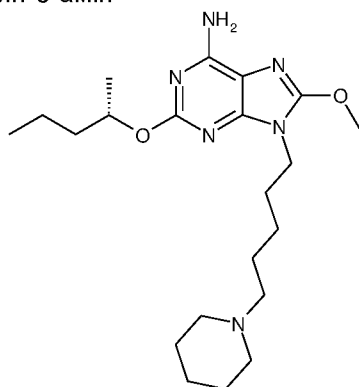
Інтермедіат 37: 9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-2-[[[(1S)-1-метилбутил]-окси]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 36 з 2-[[[1S]-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1-бром-4-хлорбутану і гексагідро-1H-азепіну з трьома послідовними MDAF, використовуючи Спосіб В, потім Спосіб А (x2).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,41$ хвил.; $MH^+ = 405$

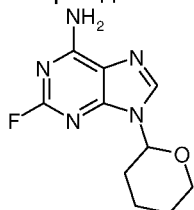
Інтермедіат 38: 2-[[[1S]-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9H-пурин-6-амін



9-(5-хлорпентил)-2-[[[1S]-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін (80 мг, 0,225 ммоль), тріетиламін (0,031 мл, 0,225 ммоль) і піперидин (0,045 мл, 0,45 ммоль) суспендують у ДМФ (3 мл) і суміш нагрівають до 70 °С протягом 18 год. Розчинник видаляють і залишок розділяють між ДХМ (4 мл) і насиченим бікарбонатом натрію (4 мл). Водну фазу екстрагують ДХМ і об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок розчиняють у 1:1 MeOH:DMCO (1 мл) і очищають MDAF (Спосіб А). Фракції, що містять продукт, об'єднують і випарюють у потоці нітрогену, отримуючи названу сполуку (47,2 мг).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,11$ хвил.; $MH^+ = 405$

Інтермедіат 39: 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін

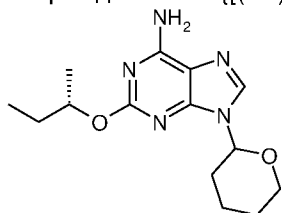


N,O-біс(триметилсиліл)ацетамід (975 мл, 3,988 моль) додають до перемішаної суспензії 2-флуор-1H-пурин-6-амін (200 г, 1,306 ммоль) (від, наприклад, AlliedSignal, US) у безводному ацетонітрилі (4 л) у 10-літровому контрольованому лабораторному реакторі і отриману суміш нагрівають до температури флегми і витримують при цій температурі 2 год. з циркулятором, потім перепрограмують і реакційну суміш охолоджують до 0 °С. Повільно додають крапельною воронкою розчин тетрагідропіраніл ацетату (приготовленого, як описано у Tetrahedron Letters 2006, 47(27), 4741) (282 г, 1,959 моль) у безводному ацетонітрилі (500 мл), потім крапляють триметилсиліл трифлуорметансульфонат (283 мл, 1,567 моль). Екзотермія не спостерігається. Циркуляторну температуру коригують до 10 °С і перемішують 1 год.. Суміш гасять доданням 1M карбонату натрію (4 л). Твердий осад, згідно з рН, є основним. Додають воду (1 л) і після відстоювання шари розділяють. Водний шар містить тверду неорганіку, яку відділяють від води. Органічний шар ще містить тверду речовину і його охолоджують до 0 °С з перемішуванням для сприяння осадженню. Тверду речовину збирають фільтрацією і подушку промивають водою, потім сушать

in vacuo при 40 °С протягом ночі, отримуючи названу сполуку як кремову тверду речовину (152,8 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 1,71$ хвил.; $MH^+ = 238$

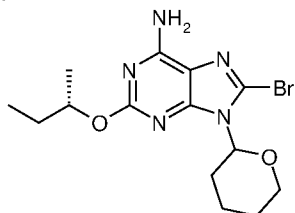
Інтермедіат 40: 2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Трет-бутоксид натрію (3,24 г, 33,7 ммоль) додають порціями з перемішуванням до (2S)-2-бутанолу (10 г, 135 ммоль). Додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін (2 г, 8,43 ммоль) для отримання суспензії і суміш нагрівають до 50 °С протягом 6 год. РХМС показує завершення реакції. Після охолодження суміш розріджують етил ацетатом (100 мл) і промивають водою (50 мл) і водний шар екстрагують етил ацетатом (50 мл). Об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, сушать використовуючи гідрофобну фриту і випарюють in vacuo (при 62 °С для видалення надлишку спирту). Залишок (2,52 г) розчиняють у ДХМ і очищають на амінопропіловому картриджі (110 г), використовуючи Flashmaster II з елюентом 0-100 % етил ацетату циклогексані (градієнту) протягом 60 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (1,935 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,41$ хвил.; $MH^+ = 292$

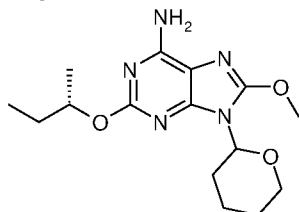
Інтермедіат 41: 8-бром-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



N-бромсукцинімід (1,182 г, 6,64 ммоль) додають порціями до розчину 2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну (1,935 г, 6,64 ммоль) у хлороформі (50 мл) при 0-5 °С. Отриманий зелений розчин перемішують при 0-5 °С 1 год. під час чого він стає червоним і суміш залишають нагрітись до кімнатної температури і перемішують протягом ночі. Отриманий зелений розчин промивають водою (2x20 мл), відділяють, використовуючи гідрофобну фриту і концентрують. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають силікагелевою хроматографією (100 г картридж), використовуючи Flashmaster II і 0-100 % етил ацетат-циклогексан градієнт протягом 60 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як жовту піну (1,79 г).

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 2,58$ хвил.; $MH^+ = 370/372$

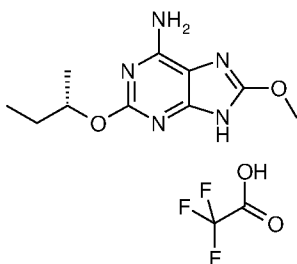
Інтермедіат 42: 8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



8-бром-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін (1,79 г, 4,83 ммоль) розчиняють у метанолі (15 мл) і додають 25 % метоксиду натрію у метанолі (3,2 мл, 4,83 ммоль) і суміш нагрівають до температури флегми протягом 2,5 год. Реакційну суміш відстоюють при кімнатній температурі протягом ночі і потім концентрують in vacuo і залишок розділяють між ДХМ (40 мл) і насиченим розчином хлориду амонію (40 мл). Шари розділяють, використовуючи гідрофобну фриту і водну фазу екстрагують ДХМ (40 мл). Об'єднані органічні екстракти концентрують in vacuo, отримуючи названу сполуку як жовту піну (1,65 г).

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 2,11$ хвил.; $MH^+ = 322$

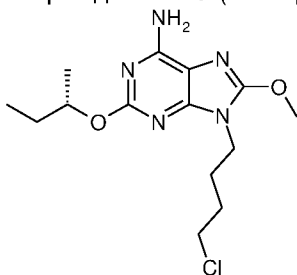
Інтермедіат 43: 8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-1H-пурин-6-амін трифлуорацетат



Приготовляють подібно до Інтермедіату 12 з 8-(метилокси)-2-[[1(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,19$ хвил.; $MH^+ = 238$

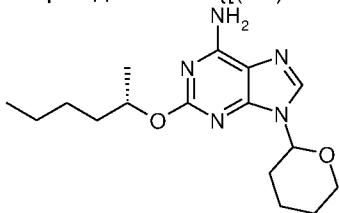
Інтермедіат 44: 9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-2-[[1(1S)-1-метилпропіл]окси]-9H-пурін-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 18 з 8-(метилокси)-2-[[1(1S)-1-метилпропіл]окси]-1H-пурін-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану з очищенням на амінопропільному (NH₂) картриджі, використовуючи градієнт 0-100 % етил ацетат - циклогексан.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,83$ хвил.; $MH^+ = 328/330$

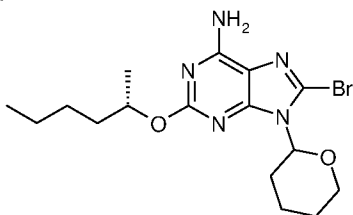
Інтермедіат 45: 2-[[1(1S)-1-метилпентил]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



T-бутоксид натрію (4,86 г, 50,6 ммоль) додають порціями до перемішаної суміші (S)-2-гексанолу (12 г, 117 ммоль) і 1,2-диметоксиетану (12 мл). Отриману суміш нагрівають до 50 °C в атмосфері нітрогену і додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (3 г, 12,65 ммоль). Отриману суміш витримують при 50 °C протягом 20 год.. РХМС показує завершення реакції. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розділяють між етил ацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу промивають водою (100 мл), потім насиченим розсолем (50 мл), сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на амінопропільному (NH₂) картриджі (100 г) з елюентом (градієнт) 0-100 % етил ацетату у циклогексані протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу піну (1,665 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,88$ хвил.; $MH^+ = 320$

Інтермедіат 46: 8-бром-2-[[1(1S)-1-метилпентил]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін

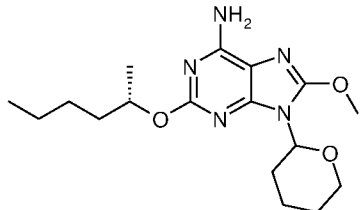


N-бромсукцинімід (1,504 г, 8,45 ммоль) додають порціями до перемішаного розчину 2-[[1(1S)-1-метилпентил]окси]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну (2,453 г, 7,68 ммоль) у хлороформі (40 мл) в атмосфері нітрогену, охолодженого у льодяній ванні. Через 3 год. РХМС показує, що реакція завершилась на 80 % і тому додають ще N-бромсукцинімід (0,68 г) і перемішування продовжують ще 2 год. Додають воду (40 мл) і фази розділяють, використовуючи гідрофобну фриту. Органічну фазу випарюють і залишок розчиняють у ДХМ і очищають на амінопропі-

льному (NH₂) картриджі (100 г), використовуючи 0-100 % етил ацетат у циклогексані (градієнт) і потім 0-20 % метанолу (+1 % тріетиламіну) (градієнт) протягом 60 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу піну (2,38 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,24 хвил.; МН⁺ = 398/400

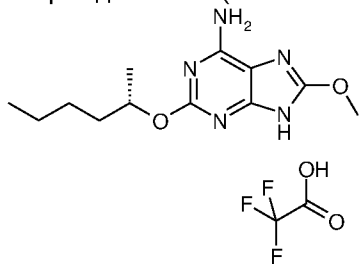
Інтермедіат 47: 8-(метилокси)-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Розчин метоксиду натрію у метанолі (0,5M, 20 мл, 10 ммоль) додають до розчину 8-бром-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну (2,368 г, 5,95 ммоль) у метанолі (10 мл) і суміш нагрівають під зворотним холодильником 5 год. Додають ще метоксиду натрію у метанолі (4 мл, 2 ммоль) і суміш витримують під зворотним холодильником ще 2 год., потім охолоджують і випарюють. Залишок розділяють між етил ацетатом (100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу відділяють, промивають насиченим розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на амінопропільному (NH₂) картриджі (100 г), використовуючи 0-100 % етил ацетат у циклогексан (градієнт) протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу піну (1,725 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,06 хвил.; МН⁺ = 350

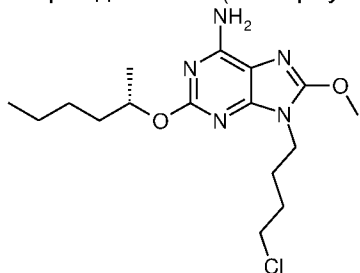
Інтермедіат 48: 8-(Метилокси)-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-1H-пурин-6-амін трифлуорацетат



Трифлуороцтову кислоту (2,3 мл, 3,40 г, 29,9 ммоль) додають до перемішаного розчину 8-(метилокси)-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну (1,479 г, 4,23 ммоль) у метанолі (25 мл). Отриману суміш перемішують 66 год. в атмосфері нітроген і потім випарюють і сушать in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (1,65 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,14 хвил.; МН⁺ = 266

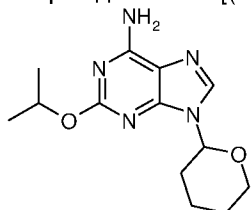
Інтермедіат 49: 9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 8-(метилокси)-2-{{(1S)-1-метилпентил}окси}-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,22 хвил.; МН⁺ = 356/358

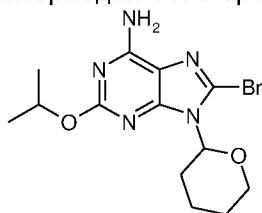
Інтермедіат 50: 2-{{(1-метилетил)окси}-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Т-бутоксид натрію (1,30 г, 13,53 ммоль) додають порціями до 2-пропанолу (16,95 мл, 220 ммоль) з перемішуванням протягом 5 хвил. Додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін (2 г, 8,43 ммоль) і реакційну суміш нагрівають і перемішують при 50 °С протягом 4 год. і потім залишають охолонути до кімнатної температури. Реакційну суміш потім розріджують етил ацетатом (75 мл), промивають водою (3x25 мл) і об'єднані водні шари екстрагують етил ацетатом (2x25 мл). Об'єднані органічні шари сушать проведенням через гідрофобну фритту, фільтрують і випарюють, отримуючи білувату тверду речовину (2,30 г), яку розчиняють у ДХМ і очищають, використовуючи амінопропільний SPE картридж (70 г) з елюентом 0-100 % етил ацетату у циклогексані (градієнт). Відповідні фракції об'єднують і випарюють, отримуючи білу тверду речовину (1,6 г), яку очищають колонною хроматографією, використовуючи зворотно-фазову систему (C₁₈) Flashmaster II і завантажуючи у 1:1 MeOH/ДМСО з елюентом 0-50 % ацетонітрил (+ 0,1 %ТФК) у воді (+ 0,1 %ТФК) (градієнт) протягом 40 хвил. Збирають фракції у колбу, яка містить приблизно 2 мл насиченого розчину бікарбонату натрію. Відповідні фракції об'єднують і екстрагують ДХМ (3x100 мл). Об'єднані органічні екстракти сушать проведенням через гідрофобну фритту і випарюють, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (888 мг).

РХМС (Система В): t_{RET} = 1,76 хвил.; МН⁺ = 278

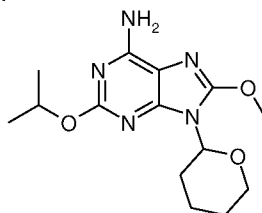
Інтермедіат 51: 8-бром-2-[(1-метилетил)окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



N-бромсукцинімід (604 мг, 3,39 ммоль) додають до розчину 2-[(1-метилетил)окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (888 мг, 3,20 ммоль) у хлороформі (30 мл) при 0-5 °С під нітрогеном. Суміш перемішують при 0-5 °С 1 год. Вона стає червонокоричневою і її потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом 4 год. Якщо РХМС показує незавершеність реакції, додають N-бромсукцинімід (114 мг, 0,641 ммоль) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш потім розріджують хлороформом (30 мл), промивають водою (2 x 20 мл) і шари розділяють, використовуючи гідрофобну фритту і органічний шар випарюють, отримуючи червону тверду речовину (1,16 г), яку розчиняють у ДХМ і очищають силікагелевою хроматографією на SPE картриджі (50 г), використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані (градієнт) як елюент. Відповідні фракції об'єднують і випарюють, отримуючи названу сполуку як блідожовту тверду речовину (712 мг).

РХМС (Система В): t_{RET} = 2,36 хвил.; МН⁺ = 356/358

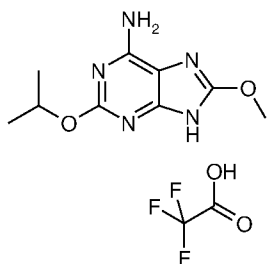
Інтермедіат 52: 2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



До перемішаної суспензії 8-бром-2-[(1-метилетил)окси]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (690 мг, 1,937 ммоль) у метанолі (15 мл) додають метоксид натрію (30 %-й (маса/об'єм) розчин у метанолі, 2,4 мл) і реакційну суміш нагрівають при 50 °С протягом 2 год. Реакційну суміш потім нагрівають до 70 °С і перемішують 2,5 год. Розчинник випарюють і залишок розділяють між насиченим водним розчином хлориду амонію (15 мл) і етил ацетатом (20 мл). Шари розділяють, водну фазу екстрагують етил ацетатом (2x10 мл) і органічні екстракти об'єднують, сушать проведенням через гідрофобну фритту і випарюють, отримуючи названу сполуку як жовту тверду речовину (573 мг).

РХМС (Система В): t_{RET} = 1,92 хвил.; МН⁺ = 308

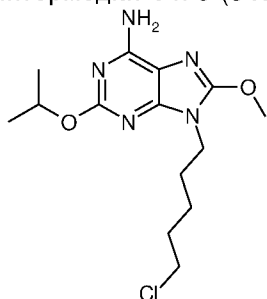
Інтермедіат 53: 2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетат



Трифлуороцтову кислоту (1 мл, 12,98 ммоль) додають до перемішаного розчину 2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (568 мг, 1,848 ммоль) у метанолі (10 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Додають ще трифлуороцтової кислоти (0,2 мл) і реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 1,5 год. і потім випарюють *in vacuo*. Твердий залишок перетирають з етил ацетатом, збирають фільтрацією, промивають етил ацетатом і сушать *in vacuo* протягом ночі, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (405 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,02$ хвил.; $MH^+ = 224$

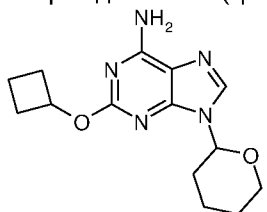
Інтермедіат 54: 9-(5-хлорпентил)-2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-5-хлорпентану.

РХМС (Система А): $t_{\text{RET}} = 0,93$ хвил.; $MH^+ = 328/330$

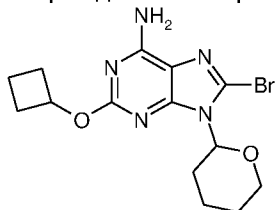
Інтермедіат 55: 2-(циклобутилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



Т-бутоксид натрію (3,31 г, 34,2 ммоль) додають порціями до циклобутанолу (10 мл) при кімнатній температурі. Суміш стає густою і її нагрівають до 50 °С. Додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін (2 г, 8,43 ммоль), потім 1,2-диметоксиетан (3 мл) і суміш перемішують при 50 °С протягом 90 хвил. і потім охолоджують і розділяють між етил ацетатом (50 мл) і водою (50 мл). Осад у кожній фазі видаляють фільтрацією. Органічну фазу розділяють, промивають насичен розсолем, сушать над безводним сульфат магнію, фільтрують і випарюють, отримуючи кремову піну, яку розчиняють у ДХМ і очищають на амінопропіловому (NH₂) картриджі (110 г), використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані (градієнт) і потім 0-20 % метанолу (+1 % тріетиламін) (градієнт) протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють *in vacuo*, отримуючи названу сполуку як білувату тверду речовину (0,655 г).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,98$ хвил.; $MH^+ = 290$

Інтермедіат 56: 8-бром-2-(циклобутилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін

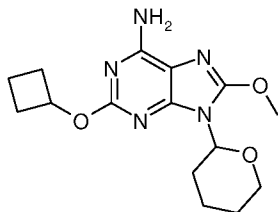


Н-бромсукцинімід (1,152 г, 6,47 ммоль) додають до перемішаного розчину 2-(циклобутилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (1,248 г, 4,31 ммоль) у хлорофо-

рмі (15 мл) при 0 °С. Суміш нагрівають до кімнатної температури і залишають на ніч, додають воду (15 мл) і фази розділяють. Водний шар екстрагують ДХМ і органічні екстракти об'єднують, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють, отримуючи названу сполуку як оранжеву піну (1,79 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,72$ хвил.; $MH^+ = 368/370$

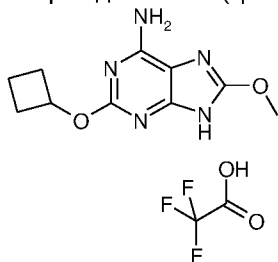
Інтермедіат 57: 2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



8-бром-2-(циклобутилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін (1,79 г, 4,86 ммоль) розчиняють у безводному метанолі (25 мл) і додають 25 % метоксиду натрію у метанолі (2,274 мл, 9,72 ммоль) під нітрогеном. Суміш нагрівають при 67 °С протягом 24 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають етил ацетат і воду і шари розділяють. Водний шар екстрагують двічі етил ацетатом і органічні екстракти об'єднують, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють, отримуючи названу сполуку як кремову піну (1,27 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,53$ хвил.; $MH^+ = 320$

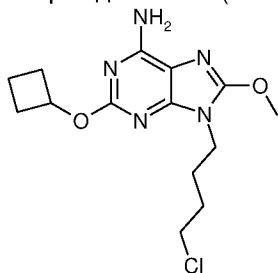
Інтермедіат 58: 2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуор-ацетат



Трифлуороцтову кислоту (3 мл, 38,9 ммоль) додають до розчину 2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (1,27 г, 3,98 ммоль) у метанолі (50 мл) і суміш перемішують при 20 °С в атмосфері нітрогену протягом 21 год. Розчинник видаляють in vacuo і твердий залишок перетирають з 1,1-диметилетил метил етером і потім збирають фільтрацію і сушать in vacuo, отримуючи названу сполуку як кремову тверду речовину (1,0922 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 1,17$ хвил.; $MH^+ = 236$

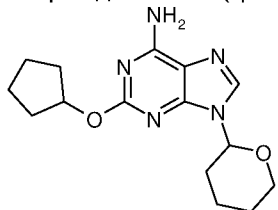
Інтермедіат 59: 9-(4-хлорбутил)-2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,76$ хвил.; $MH^+ = 326/328$

Інтермедіат 60: 2-(циклопентилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін

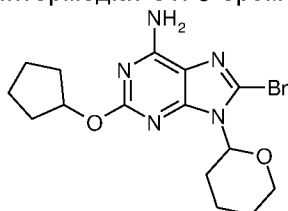


Циклопентанол (25 мл, 275 ммоль) додають до трет-бутоксиду натрію (4,05 г, 42,2 ммоль), отримуючи густу суспензію, яку розріджують 1,2-диметоксиетаном (35 мл) і нагрівають до 50 °С.

Додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін (2,5 г, 10,54 ммоль) і перемішують під нітрогеном при 50 °С протягом 20 год. Суміш охолоджують і додають воду і етил ацетат. Шари розділяють і водний шар промивають етил ацетатом. Органічні екстракти об'єднують, промивають розсоллом, сушать над безводним сульфатом магнію і концентрують під зниженим тиском при 40 °С. Залишок вносять у циклогексані (50 мл) у 330 г кремнеземний картридж і елюють спочатку 0-100 %-м етил ацетатом у циклогексані з градієнтом на 10 об'ємах колонки і потім 0-30 %-м метанолом у етил ацетаті з градієнтом. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випарюють, отримуючи названу сполуку як білу піну (2,51 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,51$ хвил.; $MH^+ = 304$

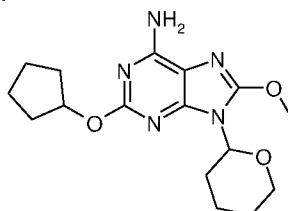
Інтермедіат 61: 8-бром-2-(циклопентилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 56 з 2-(циклопентилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін у.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,88$ хвил.; $MH^+ = 382/384$

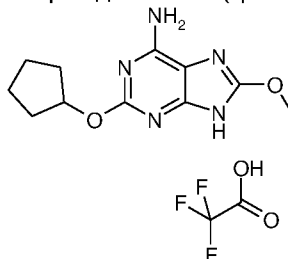
Інтермедіат 62: 2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 57 з 8-бром-2-(циклопентилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну.

РХМС (Система C): $t_{\text{RET}} = 1,11$ хвил.; $MH^+ = 334$

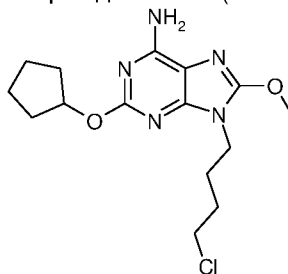
Інтермедіат 63: 2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетат



Приготовляють подібно до Інтермедіату 58 з 2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-аміну.

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 1,27$ хвил.; $MH^+ = 250$

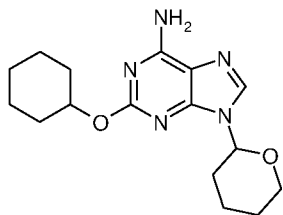
Інтермедіат 64: 9-(4-хлорбутил)-2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,90$ хвил.; $MH^+ = 340/342$

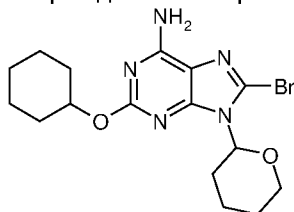
Інтермедіат 65: 2-(циклопентилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-6-амін



Трет-бутоксид натрію (3,29 г, 34,2 ммоль) додають порціями до циклогексанолу (15 мл) при кімнатній температурі. Суміш густіє, і тому додають ще циклогексанолу (10 мл) і суміш нагрівають до 50 °С. Додають 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін (2 г, 8,43 ммоль) і суміш нагрівають при 50 °С протягом 1 год. і потім нагрівають до 60 °С і нагрівають протягом ще 2 год. РХМС показує завершення реакції. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розділяють між етил ацетатом (150 мл) і водою (150 мл). Органічну фазу відділяють, промивають насиченим розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють на водній ванні при 60 °С. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 70 г амінопропільному (NH₂) картриджі використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані і потім 0-20 % метанол (+1 % тріетиламіну) (градієнт) протягом 30 хвил. Деякі фракції, що містять продукт, забруднені циклогексанолом і їх очищають на 70 г кремнеземному картриджі, використовуючи 0-100 % етил ацетат циклогексан як градієнт протягом 40 хвил. Фракції, що містять продукт з двох очищень, об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білоджовту піну (1,59 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,65 хвил.; МН⁺ = 318

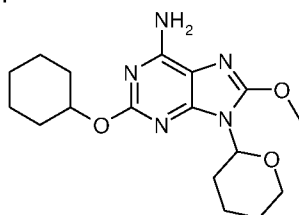
Інтермедіат 66: 8-бром-2-(циклогексилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



N-бромсукцинімід (0,214 г, 1,2 ммоль) додають до перемішаного розчину 2-(циклогексилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну (0,254 г, 0,80 ммоль) у хлороформі (5 мл) при 0 °С. Отриману суміш перемішують при 0 °С протягом 1,5 год. і потім нагрівають до кімнатної температури і перемішують 2 год. Додають воду (5 мл) і фази розділяють, використовуючи гідрофобну фритту. Органічну фазу випарюють і залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 70 г амінопропільному (NH₂) картриджі з елюентом 0-100 % етил ацетату у циклогексані як градієнт протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (0,252 г).

РХМС (Система B): t_{RET} = 2,83 хвил.; МН⁺ = 396/398

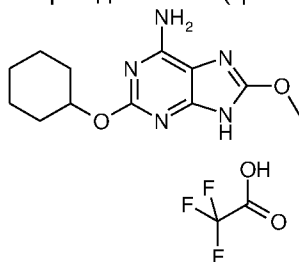
Інтермедіат 67: 2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 57 з 8-бром-2-(циклогексилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,86 хвил.; МН⁺ = 348

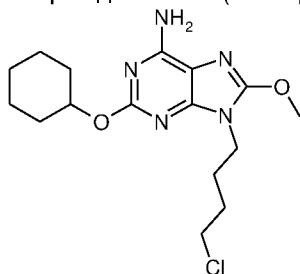
Інтермедіат 68: 2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-1H-пурін-6-амін трифлуор-ацетат



Приготовляють подібно до Інтермедіату 58 з 2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,43$ хвил.; $MH^+ = 264$

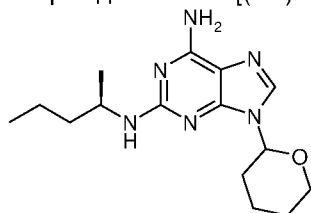
Інтермедіат 69: 9-(4-хлорбутил)-2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,05$ хвил.; $MH^+ = 354/356$

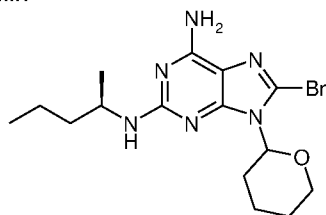
Інтермедіат 70: N^2 -[(1R)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-2,6-діамін



Сирий зразок (2R)-2-пентанаміну з ДХМ (11,12 г з прибл. 3,1 г, 35,6 ммоль аміну) додають до суспензії 2-флуор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-аміну (5,00 г, 21,08 ммоль) в етилен гліколі (50 мл). Суміш нагрівають при 110 °С 20 год. і потім охолоджують до кімнатної температури і розділяють між водою (200 мл) і етил ацетатом (200 мл). Органічну фазу розділяють, промивають насиченим розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 110 г амінопропільному (NH_2) картриджі, використовуючи 0-100 % етил ацетату - циклогексан як градієнт протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo і залишок перетирають з діетил етером і деякі нерозчинні вихідні матеріали видаляють фільтрацією. Випарювання етерного фільтрату дає названу сполуку як білу вату піну (2,34 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,63$ хвил.; $MH^+ = 305$

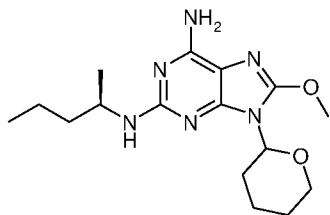
Інтермедіат 71: 8-бром- N^2 -[(1R)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-2,6-діамін



N-бромсукцинімід (2,08 г, 11,69 ммоль) додають порціями до перемішаного розчину N^2 -[(1R)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-2,6-діаміну (2,27 г, 7,46 ммоль) у хлороформі (30 мл) при 0 °С в атмосфері нітрогену. Реакційну суміш залишають перемішуватись на 1,5 год. і потім додають хлороформ (20 мл) і воду (50 мл). Після змішування шари розділяють, використовуючи гідрофобну фритту, водний шар промивають хлороформом і об'єднані органічні екстракти випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 110 г амінопропільному (NH_2) картриджі, використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані як градієнт протягом 40 хвил. Відповідні фракції об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу вату піну (0,846 г).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,05$ хвил.; $MH^+ = 383/385$

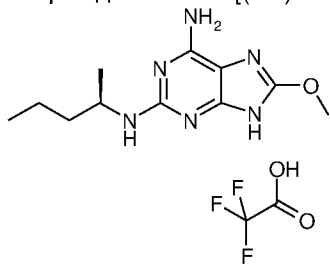
Інтермедіат 72: N^2 -[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-2,6-діамін



Розчин метоксиду натрію у метанолі (0,5М, 9 мл, 4,5 ммоль) додають до розчину 8-бром-N²-[(1R)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-2,6-діаміну (0,844 г, 2,20 ммоль) у метанолі (12 мл) і отриманий розчин нагрівають під зворотним холодильником протягом 23,5 год. Додають ще метоксиду натрію у метанолі (0,5М, 4,5 мл) і нагрівання під зворотним холодильником продовжують ще 4 год. Додають ще метоксиду натрію у метанолі (0,5М, 4,5 мл) і нагрівання під зворотним холодильником продовжують ще 16,5 год., доки РХМС не покаже завершеність реакції. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, випарюють і залишок розділяють між етил ацетатом (75 мл) і водою (75 мл). Водну фазу екстрагують етил ацетатом (75 мл) і об'єднані органічні фази промивають насиченим розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію, фільтрують і випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 100 г амінопропільному (NH₂) картриджі, використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані як градієнт, потім 0-20 % метанолу (+1 % тріетиламіну) протягом 15 хвил. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу піну (0,614 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,83 хвил.; MH⁺ = 335

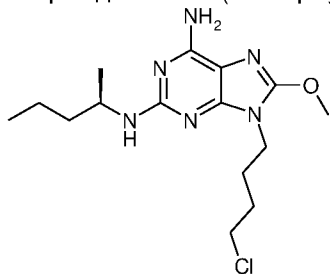
Інтермедіат 73: N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-3H-пурін-2,6-діамін трифлуорацетат



Трифлуороцтову кислоту (1 мл, 1,48 г, 7,08 ммоль) додають до перемішаного розчину N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-2,6-діаміну (0,613 г, 1,833 ммоль) у метанолі (10 мл). Отриману суміш перемішують 66 год. в атмосфері нітрогену і потім випарюють, отримуючи названу сполуку як білувату тверду речовину (0,690 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 1,89 хвил.; MH⁺ = 251

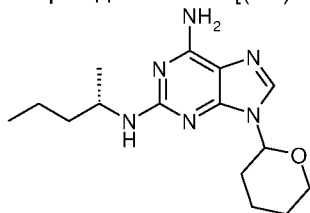
Інтермедіат 74: 9-(4-хлорбутил)-N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9H-пурін-2,6-діамін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-3H-пурін-2,6-діамін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,02 хвил.; MH⁺ = 341/343

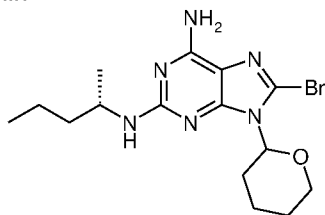
Інтермедіат 75: N²-[(1S)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-2,6-діамін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 70 з 2-флуор-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурін-6-аміну і (2S)-2-пентанаміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,63 хвил.; MH⁺ = 305

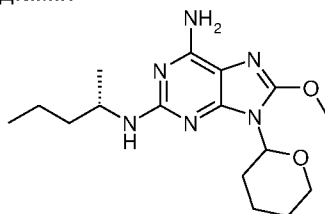
Інтермедіат 76: 8-бром-N²-[(1S)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діамін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 71 з N²-[(1S)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діаміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,05 хвил.; МН⁺ = 383/385

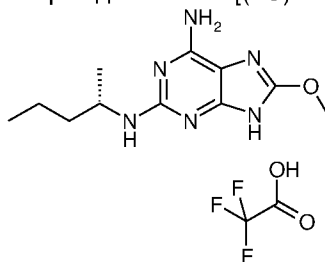
Інтермедіат 77: N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діамін



Розчин метоксиду натрію у метанолі (0,5М, 13 мл, 6,5 ммоль) додають до розчину 8-бром-N²-[(1S)-1-метилбутил]-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діаміну (1,26 г, 3,29 ммоль) у метанолі (10 мл) і отриманий розчин нагрівають під зворотним холодильником 4 год. Додають ще метоксиду натрію у метанолі (0,5М, 12 мл, 6 ммоль) і нагрівання під зворотним холодильником продовжують протягом 18 год. Суміш охолоджують і випарюють і залишок розділяють між етил ацетатом (75 мл) і водою (75 мл). Водну фазу екстрагують етил ацетатом (75 мл) і об'єднані органічні фази промивають насиченим розсолем, сушать над безводним сульфатом магнію і випарюють. Залишок розчиняють у ДХМ і очищають на 100 г амінопропільному (NH₂) картриджі, використовуючи 0-100 % етил ацетату у циклогексані як градієнт і потім 0-20 % метанолу (+1 % тріетиламіну) як градієнт протягом 15 хвил. Фракції, що містять продукт, об'єднують і випарюють in vacuo, отримуючи названу сполуку як білу піну (0,848 г).

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,83 хвил.; МН⁺ = 335

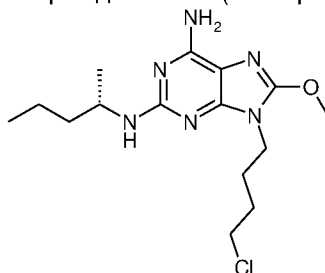
Інтермедіат 78: N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-3H-пурин-2,6-діамін трифлуорацетат



Приготовляють подібно до Інтермедіату 73 з N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-9H-пурин-2,6-діаміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 1,89 хвил.; МН⁺ = 251

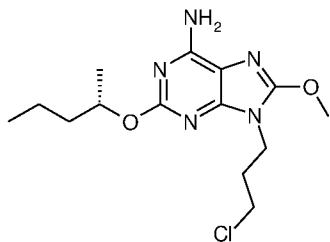
Інтермедіат 79: 9-(4-хлорбутил)-N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діамін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-3H-пурин-2,6-діамін трифлуорацетату і 1-бром-4-хлорбутану.

РХМС (Система D): t_{RET} = 3,02 хвил.; МН⁺ = 341/343

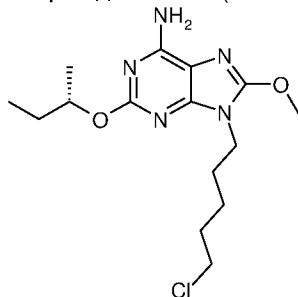
Інтермедіат 80: 9-(3-хлорпропіл)-2-[(1S)-1-метилбутил]окси-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 44 з 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-3-хлорпропану.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,90$ хвил.; $MH^+ = 328/330$

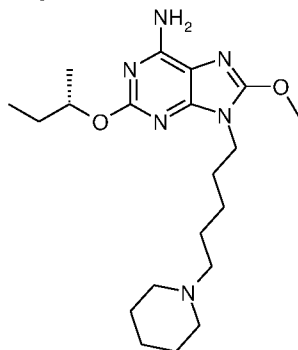
Інтермедіат 81: 9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 14 з 8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату і 1-бром-5-хлорпентану.

РХМС (Система A): $t_{\text{RET}} = 1,00$ хвил.; $MH^+ = 342/344$

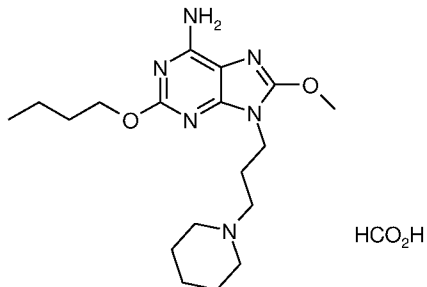
Інтермедіат 82: 8-(Метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9H-пурин-6-амін



Приготовляють подібно до Інтермедіату 38 з 9-(5-хлорпентил)-8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9H-пурин-6-аміну і піперидину з очищенням на кремнеземі, використовуючи 0-25 % метанолу у ДХМ як градієнт.

РХМС (Система A): $t_{\text{RET}} = 0,61$ хвил.; $MH^+ = 391$

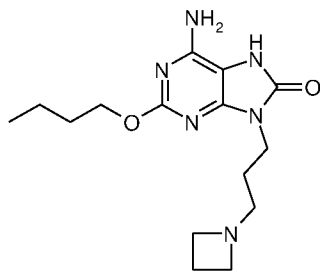
Інтермедіат 83: 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-9H-пурин-6-амін, сіль мурашиної кислоти



Приготовляють подібно до Інтермедіату 20 з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1,3-дибромпропану і піперидину з очищенням МДАР, використовуючи Спосіб А і потім Спосіб D.

РХМС (Система B): $t_{\text{RET}} = 1,16$ хвил.; $MH^+ = 363$

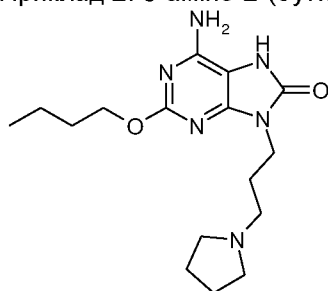
Приклад 1: 6-аміно-9-[3-(1-ацетидиніл)пропіл]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



9-[3-(1-ацетидиніл)пропіл]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-амін (13 мг, 0,039 ммоль) розчиняють у метанолі (3 мл) і 4М додають гідрохлорид у 1,4-діоксані (0,243 мл, 0,972 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 18 год. Розчинник видаляють in vacuo і залишок розчиняють у метанол і вносять у амінопропільний SPE картридж (2 г). Картридж елюють метанолом і розчинник видаляють, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (13 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,12$ хвил.; $MH^+ = 321$

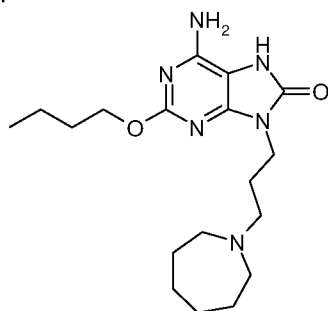
Приклад 2: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[3-(1-піролідиніл)пропіл]-9Н-пурін-6-амін (49 мг, 0,141 ммоль) розчиняють у метанолі (5 мл) і додають 4М гідрохлорид у 1,4-діоксані (0,879 мл, 3,52 ммоль) і суміш перемішують при кімнатній температурі 5 год. Розчинник видаляють in vacuo, отримуючи кремону тверду речовину, яку розчиняють у метанол, вносять в амінопропільний SPE картридж (2 г) і елюють метанолом. Розчинник випарюють, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (43 мг).

РХМС (Система С): $t_{\text{RET}} = 0,70$ хвил.; $MH^+ = 335$

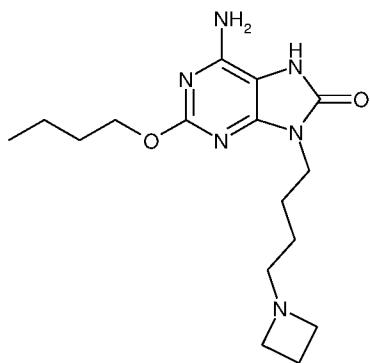
Приклад 3: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-9-[3-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пропіл]-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,33$ хвил.; $MH^+ = 363$

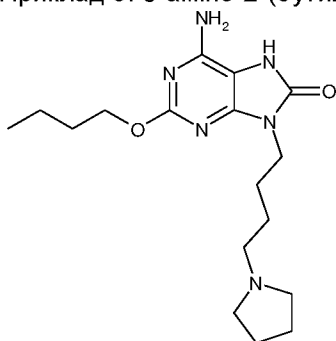
Приклад 4: 6-аміно-9-[4-(1-ацетидиніл)бутил]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 9-[4-(1-ацетидиніл)бутил]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,16$ хвил.; $MH^+ = 335$

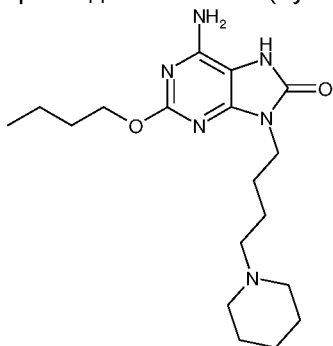
Приклад 5: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(1-піролідиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піролідиніл)бутил]-9Н-пурин-6-аміної солі мурашиної кислоти.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,23$ хвил.; $MH^+ = 349$

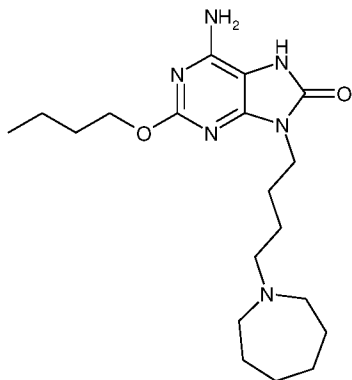
Приклад 6: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-6-аміної солі мурашиної кислоти.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,29$ хвил.; $MH^+ = 363$

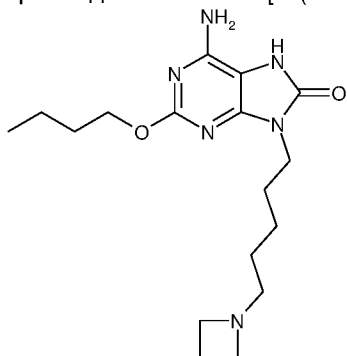
Приклад 7: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,37$ хвил.; $MH^+ = 377$

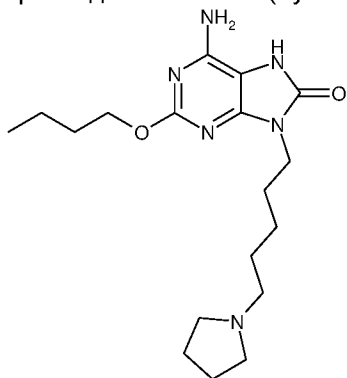
Приклад 8: 6-аміно-9-[5-(1-ацетидиніл)пентил]-2-(бутилокси)-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 9-[5-(1-ацетидиніл)пентил]-2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,25$ хвил.; $MH^+ = 349$

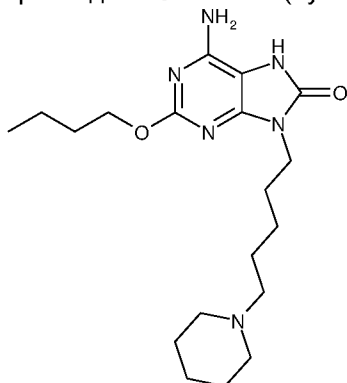
Приклад 9: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(1-піролідиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[5-(1-піролідиніл)пентил]-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,28$ хвил.; $MH^+ = 363$

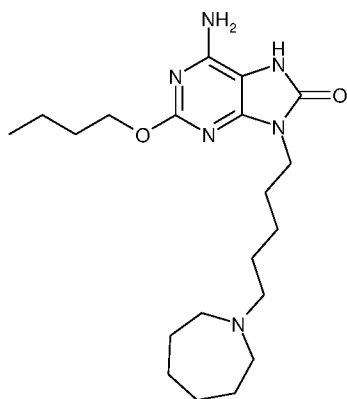
Приклад 10: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,35$ хвил.; $MH^+ = 377$

Приклад 11: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Спосіб А

Приготовляють, як у Прикладі 2, з 2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-аміну.

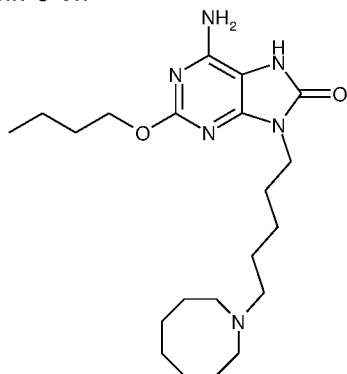
РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,55$ хвил.; $MH^+ = 391$

Спосіб В

Приготовляють, як у Прикладі 19, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-1Н-пурін-6-амін трифлуорацетату, 1-бром-5-хлорпентану і гексагідро-1Н-азепіну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,54$ хвил.; $MH^+ = 391$

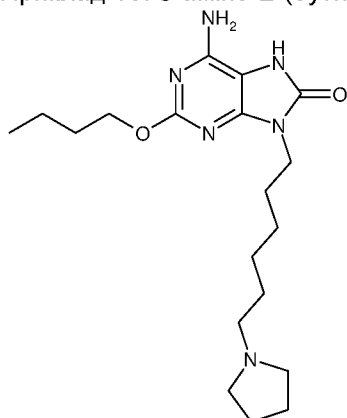
Приклад 12: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1(2Н)-азоциніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-9-[5-(гексагідро-1(2Н)-азоциніл)пентил]-8-(метилокси)-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,17$ хвил.; $MH^+ = 405$

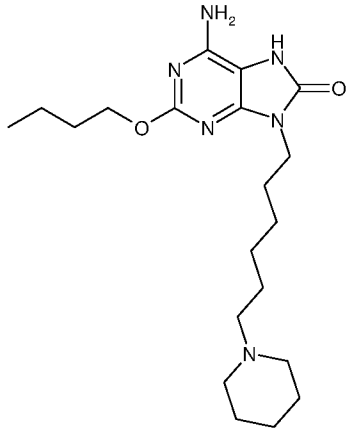
Приклад 13: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(1-піролідиніл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[6-(1-піролідиніл)гексил]-9Н-пурін-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,47$ хвил.; $MH^+ = 377$

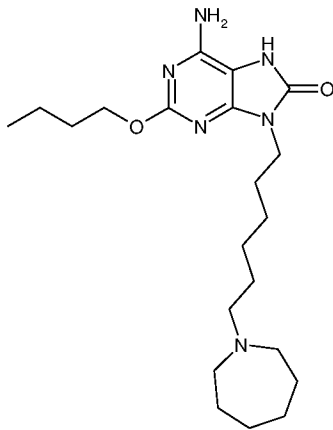
Приклад 14: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(1-піперидиніл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[6-(1-піперидиніл)гексил]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{RET} = 2,68$ хвил.; $MH^+ = 391$

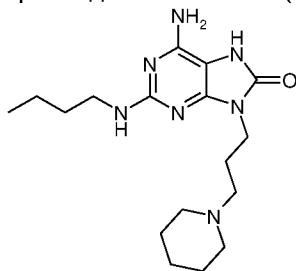
Приклад 15: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[6-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)гексил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-9-[6-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)гексил]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{RET} = 2,76$ хвил.; $MH^+ = 405$

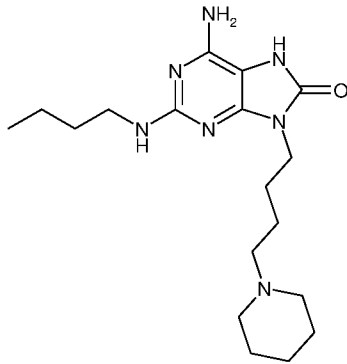
Приклад 16: 6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Суміш N²-бутил-9-(3-хлорпропіл)-8-(метилокси)-9Н-пурин-2,6-діаміну (250 мг, 0,8 ммолье), піперидину (340 мг, 4 ммолье) і йодиду натрію (360 мг, 2,4 ммоль) у ТГФ (8 мл) нагрівають під зворотним холодильником 48 год. Розчинник випарюють і залишок очищують препаративною ТШХ, потім розчиняють у метанолі (5 мл). Додають гідрохлорид у метанолі (0,5 мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі 16 год. Розчинник випарюють і рН залишку доводять до 7-8 доданням розчину бікарбонату натрію. Продукт екстрагують в етил ацетат і екстракт випарюють і залишок очищують препаративною РХВЕ, отримуючи названу сполуку (16 мг).

РХМС (Система А): $t_{RET} = 0,55$ хвил.; $MH^+ = 348$

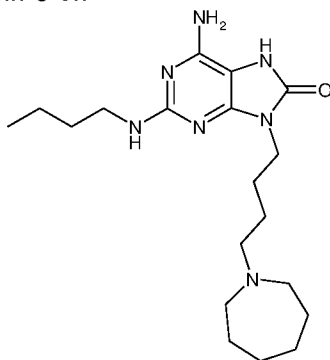
Приклад 17: 6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з N²-бутил-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурін-2,6-діаміну.

РХМС (Система В): t_{RET} = 0,96 хвил.; МН⁺ = 362

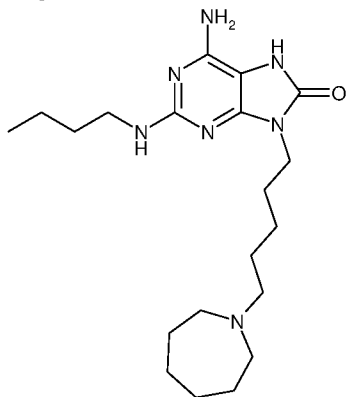
Приклад 18: 6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з N²-бутил-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-8-(метилокси)-9Н-пурін-2,6-діаміну.

РХМС (Система В): t_{RET} = 1,12 хвил.; МН⁺ = 376

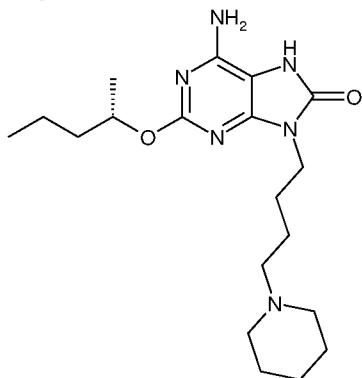
Приклад 19: 6-аміно-2-(бутиламіно)-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурін-8-он



N²-бутил-8-(метилокси)-9Н-пурін-2,6-діамін трифлуорацетат (192 мг, 0,547 ммоль) і карбонат калію (189 мг, 1,368 ммоль) суспендують у ДМФ (3 мл) і нагрівають до 60 °С протягом 1 год.. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають 1-бром-5-хлорпентан (0,072 мл, 0,547 ммоль) і реакцію перемішують протягом 18 год. Додають гексагідро-1Н-азепін (54,2 мг, 0,547 ммоль) і тріетиламін (0,076 мл, 0,547 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 70 °С протягом 24 год. РХМС показує, що головний пік з МН⁺ 404 відповідає утворенню N²-бутил-9-[5-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)пентил]-8-(метилокси)-9Н-пурін-2,6-діаміну. Розчинник видаляють in vacuo і залишок розділяють між ДХМ (2 мл) і водою (2 мл). Воду екстрагують ДХМ (2 мл) і об'єднані органічні екстракти концентрують і залишок розчиняють у 1:1 MeOH:DMCO (2 мл) і очищають MDAР (Спосіб С). Випарювання фракції, що містять продукт, дає залишкову сіль ТФК, ф РХМС вказує на гідроліз 8-метоксигруп, у присутності ТФК. Сирмії матеріал розчиняють у 1:1 MeOH:DMCO (2 мл) і очищають MDAР (Спосіб А). Фракції, що містять продукт, випарюють у потці нітрогену, отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (39 мг).

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,18$ хвил.; $MH^+ = 390$

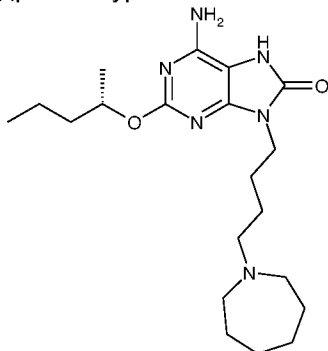
Приклад 20: 6-аміно-2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 19, з 2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-8-(метилокси)-1Н-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1-бром-4-хлорбутану і піперидину.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,38$ хвил.; $MH^+ = 377$

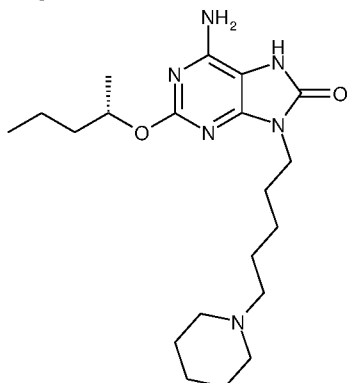
Приклад 21: 6-аміно-9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-2-{{(1S)-1-метил-бутил}окси}-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 9-[4-(гексагідро-1Н-азепін-1-іл)бутил]-2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,48$ хвил.; $MH^+ = 391$

Приклад 22: 6-аміно-2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9Н-пурин-6-аміну за такою процедурою:

Розчин гідрохлориду у діоксані (4М, 0,71 мл) додають до розчину 2-{{(1S)-1-метилбутил}окси}-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9Н-пурин-6-аміну (0,046 г, 0,126 ммоль) у метанолі (3 мл). Отриману суміш залишають відстоюватись протягом ночі при кімнатній температурі і потім пропускають під нітрогеном. Залишок розчиняють у метанол і вносять у 2 г амінопропільний SPE картридж (оброблений метанолом), елюють метанолом і отриманий розчин пропускають під нітрогеном, отримуючи названу сполуку як жовту тверду речовину (40,97 мг).

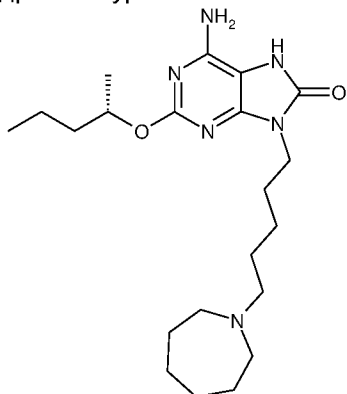
РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,70$ хвил.; $MH^+ = 391$

Подібним чином приготовлений зразок (1,7 г) рекристалізують з етил ацетату (прибл. 50 мл). Кристали збирають, промивають льодяним етил ацетатом (15 мл) і сушать in vacuo при 50 °C протягом 3 год., отримуючи названу сполуку як кремову кристалічну тверду речовину (1,33 г).

Точка початку плавлення (DSC): 207,4 °C (фіг. 2)

ХРПД: (див. фіг. 1 і табл. 1)

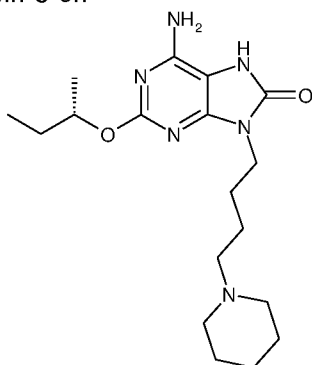
Приклад 23: 6-аміно-9-[5-(гексагідро-1H-азепін-1-іл)пентил]-2-[[1S]-1-метил-бутил]окси]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 19, з 2-[[1S]-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-1H-пурин-6-амін трифлуорацетату, 1-бром-5-хлорпентану і гексагідро-1H-азепіну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,54$ хвил.; $MH^+ = 405$

Приклад 24: 6-аміно-2-[[1S]-1-метилпропіл]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



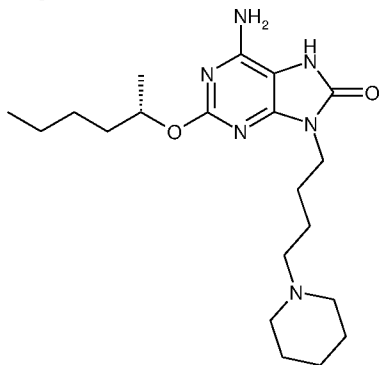
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-2-[[1S]-1-метилпропіл]окси]-9H-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,27$ хвил.; $MH^+ = 363$

Також ізолюють зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 8-(метилокси)-2-[[1S]-1-метилпропіл]-окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9H-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,56$ хвил.; $MH^+ = 377$

Приклад 25: 6-аміно-2-[[1S]-1-метилпентил]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



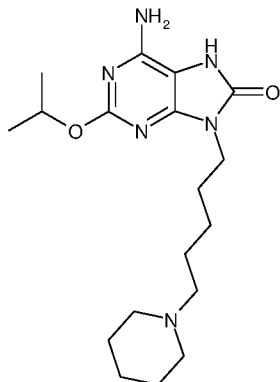
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-8-(метилокси)-2-[[1S]-1-метилпентил]окси]-9H-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,72$ хвил.; $MH^+ = 391$

Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 8-(метилокси)-2-[[1S)-1-метилпентил]окси]-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 3,01$ хвил.; $MH^+ = 405$

Приклад 26: 6-аміно-2-[(1-метилетил)окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



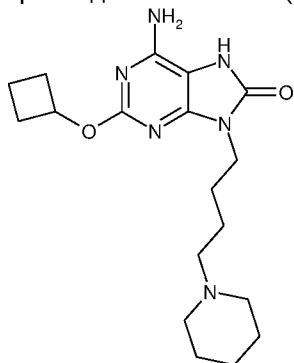
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(5-хлорпентил)-2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,18$ хвил.; $MH^+ = 363$

Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 2-[(1-метилетил)окси]-8-(метилокси)-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,43$ хвил.; $MH^+ = 377$

Приклад 27: 6-аміно-2-(циклобутилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



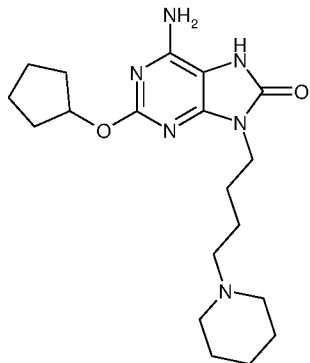
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,24$ хвил.; $MH^+ = 361$

Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 2-(циклобутилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,49$ хвил.; $MH^+ = 375$

Приклад 28: 6-аміно-2-(циклопентилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



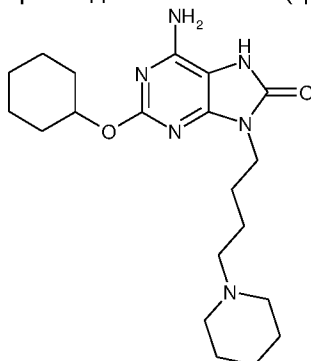
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,38$ хвил.; $MH^+ = 375$

Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 2-(циклопентилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,64$ хвил.; $MH^+ = 389$

Приклад 29: 6-аміно-2-(циклогексилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



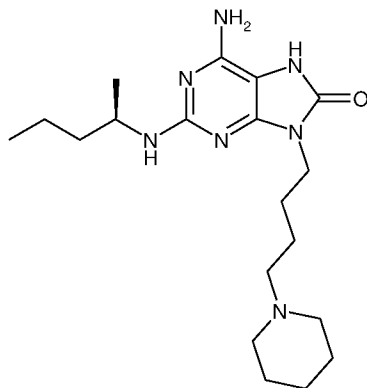
Йодид натрію (0,006 г, 0,04 ммоль) додають до перемішаної суміші 9-(4-хлорбутил)-2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-9Н-пурин-6-аміну (0,103 г, 0,303 ммоль), N,N-діізопропілетиламіну (0,105 мл, 0,079 г, 0,609 ммоль) і піперидину (0,120 мл, 0,103 г, 1,215 ммоль) у ДМФ (1,5 мл). Отриману суміш нагрівають при 80 °С протягом 20 год. РХМС показує утворення двох продуктів, один з яких відповідає заміщенню хлориду піперидином і другий - одночасному гідролізу 8-метокси-компонента. Реакційну суміш розділяють між ДХМ (6 мл) і водою (6 мл) і фази розділяють, використовуючи гідрофобну фритту. Розчинник видаляють з органічної фази у потоці нітрогену у продувному пристрої і залишок розчиняють у 1:1 MeOH:ДМСО (2 мл) і розділяють масовим автоприготуванням (Спосіб А), отримуючи названу сполуку як білу тверду речовину (16,6 мг).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,53$ хвил.; $MH^+ = 389$

Інтермедіат 2-(циклогексилокси)-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-6-амін також ізолюють як безбарвну тверду речовину (55,2 мг).

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,80$ хвил.; $MH^+ = 403$

Приклад 30: 6-аміно-2-[(1R)-1-метилбутил]аміно-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



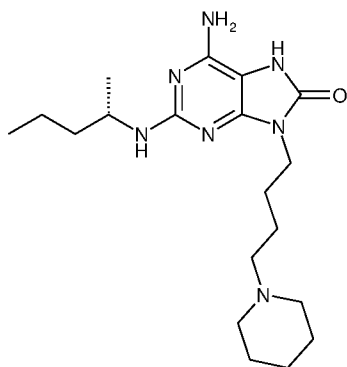
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9Н-пурин-2,6-діамін і піперидин.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,47$ хвил.; $MH^+ = 376$

А зразок інтермедіату 8-метокси похідн N²-[(1R)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9Н-пурин-2,6-діамін також ізолюють.

РХМС (Система D): $t_{\text{RET}} = 2,76$ хвил.; $MH^+ = 390$

Приклад 31: 6-аміно-2-[(1S)-1-метилбутил]аміно-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-он



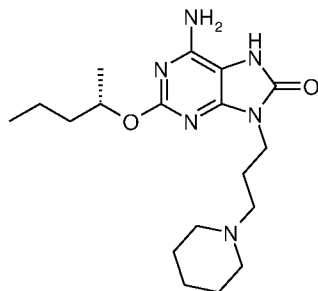
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(4-хлорбутил)-N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9H-пурин-2,6-діаміну і піперидину.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,47 хвил.; МН⁺ = 376

Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної N²-[(1S)-1-метилбутил]-8-(метилокси)-9-[4-(1-піперидиніл)бутил]-9H-пурин-2,6-діаміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,76 хвил.; МН⁺ = 390

Приклад 32: 6-аміно-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



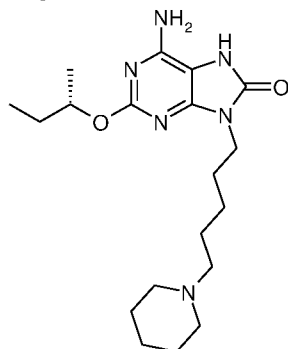
Приготовляють, як у Прикладі 29, з 9-(3-хлорпропіл)-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9H-пурин-6-аміну і піперидину.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,52 хвил.; МН⁺ = 363

А Ізолюють також зразок інтермедіату 8-метоксипохідної 2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-8-(метилокси)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-9H-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,87 хвил.; МН⁺ = 377

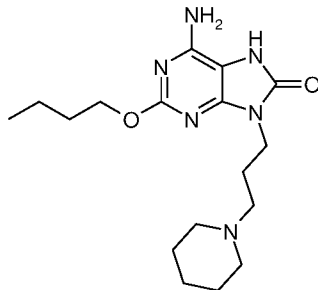
Приклад 33: 6-аміно-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 8-(метилокси)-2-[[[(1S)-1-метилпропіл]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-9H-пурин-6-аміну.

РХМС (Система D): t_{RET} = 2,39 хвил.; МН⁺ = 377

Приклад 34: 6-аміно-2-(бутилокси)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-7,9-дигідро-8H-пурин-8-он



Приготовляють, як у Прикладі 1, з 2-(бутилокси)-8-(метилокси)-9-[3-(1-піперидиніл)пропіл]-9Н-пурин-6-аміну.

РХМС (Система В): $t_{\text{RET}} = 1,23$ хвил.; $MH^+ = 349$

Поліморфізм

Рентгенівську порошкову дифракцію (XRPD) і диференційну сканувальну калориметрію (DSC) на 6-аміно-2-[[1(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)-пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-оні проводять за описаними нижче процедурами.

XRPD

Дані XRPD отримують на порошковому дифрактомері PANalytical X'Pert Pro, обладнаному детектором X'Celerator. Умови аналізу: випромінювання: Cu K α , напруга генератора: 40 кВ, струм генератора: 45 мА, початковий кут: 2,0° 2 θ , кінцевий кут: 40,0° 2 θ , операційний розмір: 0,0167° 2 θ . час на операцію 31,750 сек. Зразки przygotowляють, укладаючи декілька мг зразка на кремнієву пластину (нульовий фон) і отримуючи таким чином тонкий шар порошку.

Характеристичні положення піків і обчислені d-інтервали наведено у табл. 1. Для обчислення на основі первісних даних виконують, використовуючи програмне забезпечення Highscore. Експериментальна похибка у положеннях піків становить приблизно $\pm 0,1^\circ$ 2 θ . Відносні інтенсивності піків можуть бути різними внаслідок різних орієнтацій.

Таблиця 1

Характеристичні піки XRPD для твердотільної Форми 1 6-аміно-2-[[1(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону

Форма 1	
2 θ / °	d-інтервал / Å
5,0	17,6
10,0	8,8
12,7	7,0
13,5	6,5
13,8	6,4
16,6	5,3
18,9	4,7
20,0	4,4
22,2	4,0
23,3	3,8
24,2	3,7
26,1	3,4

Фіг. 1 містить типову дифрактограму XRPD 6-аміно-2-[[1(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону.

DSC

Термограму DSC отримують, використовуючи калориметр TA Instruments. Зразки вносять у алюмінієвий лоток, який закривають кришкою з легким обтисканням без герметизації лотка. Експеримент проводять, підвищуючи температуру з швидкістю 10 °С/хвил.

Типову термограму DSC 6-аміно-2-[[1(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону наведено на фіг. 2.

Біологічні дані

Сполуки винаходу були випробувані на біологічну активність *in vitro* згідно з описаними далі або подібними аналізами.

Аналіз індукування інтерферону- α з використанням кріоконсервованих мононуклеарних клітин периферійної крові людини (PBMS)

Приготування сполук

Сполуки розчиняють у ДМСО. Приготовляють послідовні дворазові розрідження ДМСО і по 0,25 мкл вносять у 384-коміркові прозорі поліпропіленові планшети Грейнера (Greiner).

Приготування PBMS

Отримують зразки крові (до 200 мл) від здорового донора-людини. Цільну кров об'ємами 25 мл вносять у 15-мілілітрові градієнти Ficoll у трубках Leucosep і центрифугують при 1000 g протягом 20 хвил. Клітини у групах на інтерфейсі плазма/гістопак обережно видаляють і промивають двічі PBS (центрифугованим при 400 g протягом 5 хвил. для збирання). Отримані гранули суспендують у заморожувальному середовищі (90 % не активованої теплою сироватки, 10 % ДМСО) до концентрації 4×10^7 клітин/мл. Суспендовані клітини потім кріоконсервують (заморожують), використовуючи морозильник з контрольованою швидкістю заморожування, і зберігають при -140°C протягом до 4 місяців.

Інкубація і аналіз для інтерферону- α

Безпосередньо перед аналізом пробірки заморожених PBMS швидко розморожують у водній ванні при 37°C . Приготовляють розрідження (1:10) клітин у трипановому блакитному, PBMS розріджують у середовищі росту [RPMI 1640 з 10 % сироватки бичачого зародку (Invitrogen, Penicillin+Streptavidin (Gibco cat. # 25030-024, 1:50), L-Glutamin, 2 mM і 1000 один/мл рекомбінантної людської IFN-гамма (Preprotech кат. #300-02)] до щільності 1×10^6 клітин/мл, і по 50 мкл/комірка вносять у 384-коміркові прозорі поліпропіленові планшети Грейнера, які містять по 0,25 мкл ДМСО або випробуваної сполуки у 0,25 мкл ДМСО. Максимальна кінцева концентрація сполуки становить звичайно 50 мкМ або 5 мкМ (для отримання кривої для високоактивних сполук). Планшети інкубують протягом 24 год. при 37°C у 5 % CO_2 .

Для квантифікації IFN- α у надосадових рідинах PBMS використовують багатоізоформний імуноаналіз. Поліклінальні антитіла кроля проти людського IFN- α (кат. № 31101, Stratech Scientific) розріджують (1:10000) в аналітичному буфері (RPMI 1640 з 10 % сироватки бичачого зародка, Invitrogen) і додають 20 мкл у кожен комірку MCD (Meso-Scale Discovery) 384-коміркового планшета з GAR (покрите козячим антитілом проти кроля). Планшет інкубують протягом 1 год. при кімнатній температурі з енергійним струшуванням. Після трьох експериментів з PBS у кожен комірку планшета додають 20 мкл клітинної надосадової рідини. Планшет інкубують протягом 1 год. при кімнатній температурі з струшуванням. Паруф моноклональних антитіл до IFN- α (кат. №№ 21100 і 21112, Stratech Scientific), мічених сульфо-TAG (MCD), розріджують (1:1000) в аналітичному буфері додають 20 мкл у кожен комірку планшета. Планшет інкубують протягом 1 год. при кімнатній температурі з енергійним струшуванням. Після трьох повторень з PBS додають 30 мкл x2T буферу (MCD) до кожною комірки і планшет зчитують планшетним зчитувачем MCD Sector 6000.

Дані нормалізують відносно внутрішніх контролів планшета - 1 мкМ резиквімоду ($n=16$) і ДМСО ($n=16$). Значення pIC_{50} , отримані за допомогою 4-параметричної кривої, узгодженої з IRLS у ActiveBase, р 11-точковим дворазовим послідовним розрідженням випробуваних сполук.

Результати

Приклади 1 - 34 показали середнє $\text{pIC}_{50} > 5,5$.

Аналіз індукування інтерферону- α і TNF- α з використанням свіжих мононуклеарних клітин периферійної крові людини (PBMS)

Приготування сполук

Сполуки розчиняють і послідовно розріджують у ДМСО, отримуючи 100 потрібних концентрацій, використовуючи Біотек 2000. 1 мкл випробуваної сполуки переносять у 96-коміркові планшети для тканинних культур, використовуючи Біотек FX. Кожну сполуку аналізують двічі для кожного донора. Кожний планшет містить послідовні розрідження агоністу TLR7/8, як стандарту і колонка 11 містить 1 мкл 200 мкМ ресиквімоду (що дає кінцеву концентрацію 2 мкМ для визначення приблизної максимальної реакції на ресиквімод).

Приготування PBMS

Зразки крові від двох донорів збирають у натрій гепарин (10 од./мл). 25-мілілітрові об'єми цільної крові переносять у 15 мл Histopaque у трубках Leucosep і центрифугують при 800 g протягом 20 хвил. і групи з інтерфейсу плазма/гістопак обережно видаляють. Зібрані клітини центрифугують при 2500 об./хвил. протягом 10 хвил. і гранули суспендують у 10 мл середовища (RPMI 1640 (низький ендотоксин) з 10 % (об'єм/об'єм) сироватки бичачого зародка (FCS, низький ендотоксин) 100 один./мл пеніциліну G, 100 мкг/мл стрептоміцину, 10 mM L-глутаміну і їх несуттєвими амінокислотами). Приготовляють розбавлення (1:20) клітин, використовуючи трипанову блакить і підраховують клітини гемоцитометром. PBMS розріджують, отримуючи кінцеву концентра-

цію 2×10^6 /мл і 100 мкл цієї клітинної суспензії додають у комірки, які містять 1 мкл розрідженої випробуваної сполуки.

Інкубація і аналізи для інтерферону α і TNF- α

Клітинні препарати інкубують протягом 24 год. (37°C , 95 % повітря, 5 % CO_2) і потім зразки надосадової рідини видалюють, використовуючи Biotek FX і аналізують на IFN- α і TNF- α , використовуючи аналітичну хемолюмінесцентну платформу MCD (Mesoscale Discovery). Аналіз IFN- α проводять, як описано вище. Аналіз TNF- α проводять згідно з інструкціями для комплексу (Cat No K111BHV).

Вивільнення цитокіну репрезентується як % 2 мкм ресиквімодного контролю (колонка 11). Це значення наносять на графік залежності від концентрації сполуки і pIC_{50} для реакції визначають нелінійною кривою найменших квадратів. Для реакцій IFN- α вибрано 4-параметричну логістичну модель і, коли отримано чистий максимум реакції (тобто є добре визначене плато у реакції), то використовується загальна 4-параметрична модель. Якщо верхня асимптота кривої недостатньо визначена, то прилаштування кривої обмежується максимальною реакцією 100 % (тобто реакцією для 2 мкМ ресиквімоду) або реакцією на найвищу випробувану концентрацію, якщо вона перевищує ресиквімодну реакцію. Деякі колоколоподібні криві для одного або обох цитокінів і дані цитокінів на низхідному схилі такої реакції (тобто коли концентрації є вищими з ті, що забезпечують максимальну реакцію) взагалі виключаються з розгляду, звичайно за винятком концентрацій, безпосередньо вищих за пік. Підлаштування кривої, таким чином, концентрується на висхідному схилі кривої реакційних доз.

Результати

Приклади 5 і 9 показують середні pEC_{50} для індукування IFN- α і TNF- α $>7,5$ і $<5,5$, відповідно. Приклади 6, 7, 10 - 12, 14, і 18 показують середні pEC_{50} для індукування IFN- α і TNF- α ≥ 8 і <6 відповідно. Приклади 13, 15 і 20 - 23 показують середні pEC_{50} для індукування IFN- α і TNF- α ≥ 9 і ≤ 6 , відповідно.

Аналіз активованого алергеном цитокіну з використанням мононуклеарних клітин свіжої периферійної крові людини (PBMS)

Цей аналіз базується на співкультурі атопічних мононуклеарних клітин донорської периферійної крові (PBMS) з алергеном і випробуваних сполук. Через 5-6 днів надосадові рідини культури клітин рідини аналізують на межі цитокінів.

Приготування сполуки

Сполуки розчиняють у ДМСО, потім послідовно розріджують у середовищі росту (Середовище RPMI 1640 з 100 один./мл пеніциліну G, 100 мкг/мл стрептоміцину 10 мМ L-глутаміном), отримуючи бажані концентрації у 4-разових межах у присутності 0,04 % ДМСО. Кожну сполуку аналізують тричі при усіх концентраціях.

Приготування PBMS

Дефибриновану людську кров від донорів, відому як алергічну до трави Timothy, центрифугують при 2500 об./хвил. протягом 15 хвил. Внутрішній шар сироватки збирають і деактивують теплом при 56°C протягом 30 хвил. (HI-аутогенна сироватка). Нижній шар клітин суспендують у 50 мл PBS (+Ca +M г), 25 мл розрідженої крові вносять у 20 мл Lymphorger у 50-мілілітрових трубках, потім центрифугують при 2500 об./хвил. протягом 20 хвил. при кімнатній температурі. Частину з інтерфейсу сироватка/Lymphorger обережно видалюють. Зібрані клітини промивають PBS і суспендують при 4×10^6 /мл у середовищі росту з HI-аутогенною сироваткою. Сіють PBMS ($0,4 \times 10^6$ клітин/комірка) у плоскодонних 96-коміркових планшетах у присутності 10 мкг/мл антигену Timothy Grass (Alk Abello) і вносять випробувані сполуки у відповідні концентраціях з загальним об'ємом 200 мкл.

Інкубація і аналіз цитокінів

Планшети інкубують при 37°C у 5 % CO_2 протягом до 6 днів. Клітинне середовище з кожної комірки збирають і зберігають при -20°C перед аналізом. Цитокіни і хемокіни у надосадових рідинах виявляють, використовуючи Meso Scale планшети Discovery 10 spot для TH1/Th2 цитокінів людини.

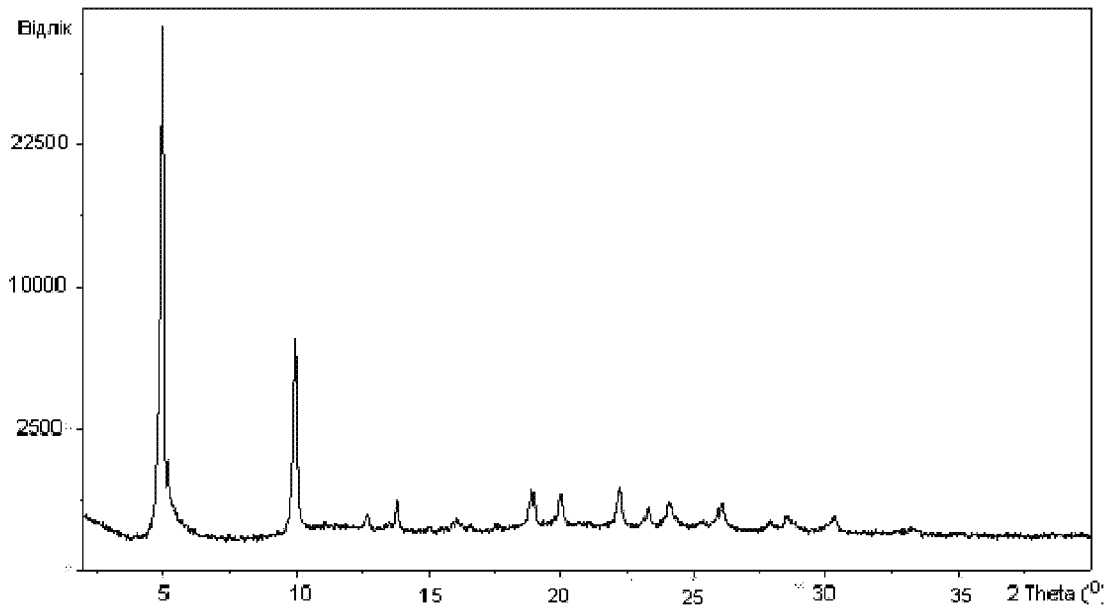
У цьому аналізі дані окремих експериментів з PBMS від трьох алергічних донорів показують (Приклад 22) зниження продукування Th2 цитокінів IL-5 і IL-13 у реакції з дозою, а саме, зниження на ≥ 50 % при 0,04 мкМ порівняно з алергеним контролем.

Приклади 21 і 22 винаходу є тестами на біологічну активність *in vivo* у такій моделі:

Аналіз індукування інтерферону- α після інтраназального введення у мишей

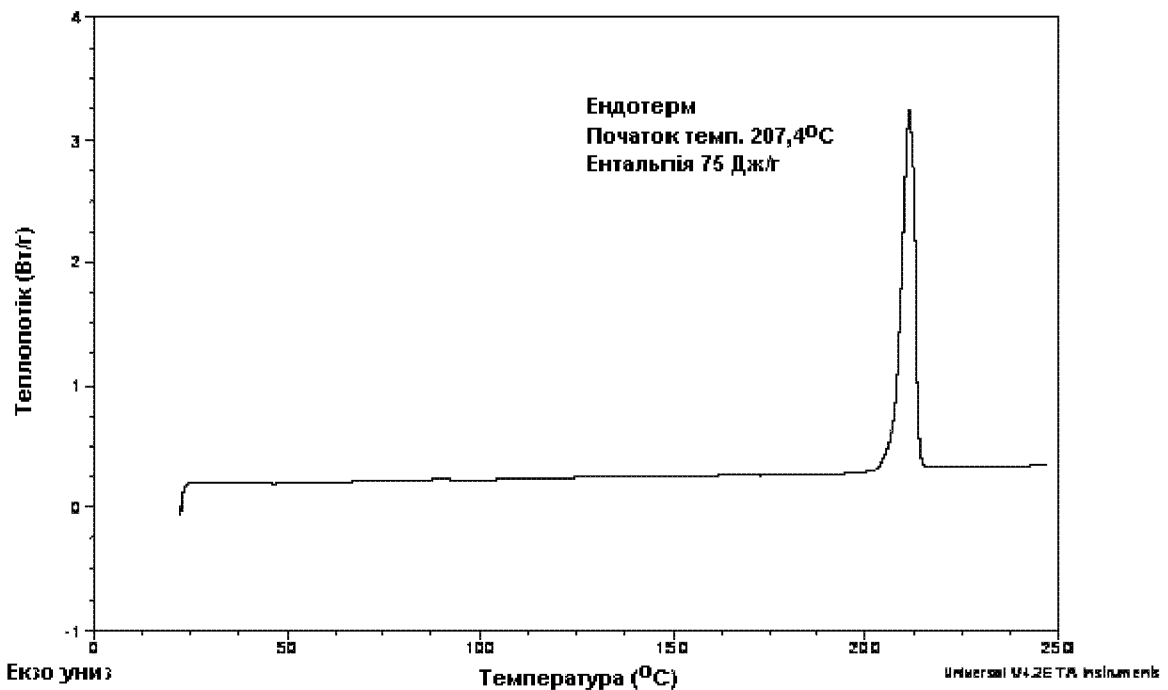
Сполуки розчиняли у 0,2 % Tween 80 у розсолі і вводили через ніс (5 мкл в обидві ніздрі) самицям миші BALB/c (n=6) під загальною анестезією. Тварин евтаназували через 2 год. після введення, брали зразки крові і визначали рівні Інтерферону- α у сироватці, використовуючи аналіз ELISA.

У цій моделі Приклад 21 показав середні рівні Інтерферону- α 20326 пкг/мл і Приклад 22 показав середні рівні Інтерферону- α 21029 пкг/мл. Інтерферон- α не був виявлений у носії, обробленому контролями.



Дифрактограма XRPD 6-аміно-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону

Фіг. 1.



Термограма DSC 6-аміно-2-[[[(1S)-1-метилбутил]окси]-9-[5-(1-піперидиніл)пентил]-7,9-дигідро-8Н-пурин-8-ону

Фіг. 2