

Даний винахід відноситься до визначених гетероциклічних сполук, способів і проміжних сполук, які використовуються при їх одержанні, фармацевтичних композицій, які містять їх, і їх застосування в терапії.

Хемокіни грають важливу роль в імунних і запальних відповідях при різних захворюваннях і порушеннях, включаючи астму і алергічні захворювання, а також при аутоімунних патологічних процесах, таких як ревматоїдний артрит і атеросклероз. Вказані секретовані малі молекули являють собою суперсімейство білків 8-14кДа, що збільшується, які характеризуються консервативним мотивом цистеїну. У цей час суперсімейство хемокинів включає три групи, що демонструють характерні структурні мотиви, сімейства C-X-C, C-C і C-X₃-C. Сімейства C-X-C і C-C мають схожу послідовність і відрізняються один від одного на основі єдиного включення амінокислоти між NH-проксимальною парою залишків цистеїну. Сімейство C-X₃-C відрізняється від двох інших сімейств на основі потрійного амінокислотного включення між NH-проксимальною парою залишків цистеїну.

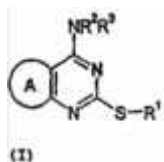
Хемокіни C-X-C включають декілька могутніх хемоатрактантів і активаторів нейтрофілів, таких як інтерлейкін-8 (IL-8) і нейтрофіл-активуючий пептид 2 (NAP-2).

Хемокіни C-C включають потужні хемоатрактанти моноцитів і лімфоцитів, але не нейтрофілів. Приклади включають хемотаксичні білки людських моноцитів 1-3 (MCP-1, MCP-2 і MCP-3), RANTES (Регульовані при активації, експресовані нормальними Т-клітинами і секретовані), еотаксин і запальні білки макрофагів 1α і 1β (MIP-1α і MIP-1β).

Хемокин C-X₃-C (відомий також як фракталкін) являє собою могутній хемоатрактант і активатор мікроглії в центральній нервовій системі (ЦНС), а також моноцитів, Т-клітин, НК-клітин і огрядних клітин.

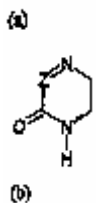
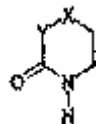
Дослідження показали, що дії хемокинів опосередковуються підродинами зв'язаних з G-білком рецепторів, серед яких вказані рецептори означаються CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (для сімейства C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (для сімейства C-X-C) і CX₃CR1 для сімейства C-X₃-C. Вказані рецептори являють собою хороші мішені для розробки лікарських засобів, оскільки агенти, які модулюють дані рецептори, були б придатні для лікування порушень і захворювань, згаданих вище.

Даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх фармацевтично прийнятних солей або сольватів:



в якій:

A являє собою групу формули (a) або (b)



R¹ являє собою C₃-C₇ карбоциклічну, C₁-C₈ алкільну, C₂-C₆ алкенільну або C₂-C₆ алкінільну групу, останні чотири групи необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, арильну або гетероарильну групу, кожна з яких може бути необов'язково заміщена одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, ціано, нітро, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁸SO₂R¹⁰, C₁-C₆ алкільної або трифторметильної груп;

R являє собою водень або C₃-C₇ карбоциклічну групу, C₁-C₈ алкільну, C₂-C₆ алкенільну або C₂-C₆ алкінільну групу, останні чотири групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, -OR⁴, -NR⁵R⁶, -CONR⁵R⁶, -COOR⁷, -NR⁸COR⁹, -SR¹⁰, -SO₂R¹⁰, -SO₂NR⁵R⁶ або NR⁸SO₂R¹⁰;

R³ являє собою водень або C₂-C₆ алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, -OR¹⁰ і -NR¹¹R¹²;

або
R² і R³ являють собою 3-8-членне кільце, що необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, S, NR і саме необов'язково заміщене C₁-C₃ алкілом, галогеном або OR⁴;

R⁴ являє собою водень, C₁-C₆ алкільну або фенільну групу, з яких дві останні можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, -OR¹¹ і -NR¹²R¹³;

R⁵ і R⁶ незалежно являють собою атом водню або C₁-C₆ алкільну або фенільну групу, з яких дві останні можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, -OR¹⁴ і -NR¹⁵R¹⁶, -GONR¹⁵R¹⁶, -NR¹⁵COR¹⁶, -SO₂NR¹⁵R¹⁶, NR¹⁵SO₂R¹⁶

або

R^5 і R^6 разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-7-членну насичену гетероциклічну кільцеву систему, що необов'язково включає додатковий гетероатом, вибраний з атомів кисню і азоту, вказана кільцева система може бути необов'язково заміщена одним або більше замісників, незалежно вибраних з фенілу, $-OR^{14}$, $-COOR^{14}$, $-NR^{15}R^{16}$, $-CONR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}COR^{16}$, $-SO_2NR^{15}R^{16}$, $-NR^{15}SO_2R^{16}$ або C_1-C_6 алкілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогену і груп $-NR^{15}R^{16}$ і $-OR^{17}$.

R^{10} являє собою C_1-C_6 алкілну або фенільну групу, кожна з яких може бути необов'язково заміщена одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, $-OR^{17}$ і $-NR^{15}R^{16}$;

X являє собою O, S або NR^8 ;

Y являє собою $CR^{18}R^{19}$;

Z являє собою CR^{20} , де R^{20} являє собою C_1-C_6 алкілну або фенільну групу, кожна з яких може бути необов'язково заміщена одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, $-OR^{21}$ і $-NR^{22}R^{23}$, або ацильну групу, вибрану з CO_2R^{21} або $CONR^{22}R^{23}$; і кожен з R^7 , R^8 , R^9 , R^{11} , R^{12} , R^{13} , R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{21} , R^{22} і R^{23} незалежно являють собою атом водню, C_1-C_6 алкілну або фенільну групу.

У контексті даного опису, якщо не вказане інше, алкільна або алкенільна група, або алкільна або алкенільна частина в замісній групі може бути лінійною або розгалуженою.

Арильні групи включають феніл і нафтил. Гетероарил визначений як 5- або 6-членне ароматичне кільце, що необов'язково містить один або більше гетероатомів, вибраних з N, S, O. Приклади включають піридин, піримідин, тіазол, оксазол, піразол, імідазол, фуран.

Визначені сполуки формули (I) здатні існувати в стереоізомерних формах. Потрібно розуміти, що даний винахід охоплює всі геометричні і оптичні ізомери сполук формули (I) і їх суміші, включаючи рацемати. Таутомери і їх суміші також складають об'єкт даного винаходу.

Зручно, якщо група R^1 являє собою

C_3-C_7 карбоциклічну, C_1-C_8 алкілну, C_2-C_6 алкенільну або C_2-C_6 алкінільну групу, останні чотири групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^{10}$, арильну або гетероарильну групу, кожна з яких може бути необов'язково заміщена одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, ціано, нітро, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^{10}$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$, $-NR^8SO_2R^{10}$, C_1-C_6 алкільної або трифторметильної груп. Замісники можуть бути присутніми на будь-якому зручному положенні R^1 , арильної або гетероарильної груп, включаючи атоми азоту гетероарильних груп. Особливими перевагами володіють сполуки формули (I), в яких R^1 являє собою необов'язково заміщену бензильну групу. Більш переважно, R^1 являє собою бензил або бензил, заміщений одним або більше C_1-C_6 алкілом, C_1-C_6 алкокси або атомами галогенів, ще більш переважно, бензил, заміщений двома атомами фтору, і, найбільш переважно, бензил, заміщений двома атомами фтору, які знаходяться в орто- і мета-положенні відносно CH_2 -групи бензилу.

Зручно, якщо R^2 являє собою водень або

C_3-C_7 карбоциклічну групу, C_1-C_8 алкілну, C_2-C_6 алкенільну або C_2-C_6 алкінільну групу, останні чотири групи можуть бути необов'язково заміщені одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, $-OR^4$, $-NR^5R^6$, $-CONR^5R^6$, $-COOR^7$, $-NR^8COR^9$, $-SR^{10}$, $-SO_2R^{10}$, $-SO_2NR^5R^6$ або $-NR^8SO_2R^{10}$, а R^3 являє собою водень або C_2-C_6 алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісників, незалежно вибраних з атомів галогенів, фенілу, $-OR^{10}$ і $-NR^{11}R^{12}$, або R^2 і R^3 являють собою 3-8-членне кільце, що необов'язково містить один або більше атомів, вибраних з O, S, NR^8 і саме необов'язково заміщене C_1-C_3 алкілом, галогеном або OR^4 ;

Переважно, один з R^2 і R^3 являє собою водень, а інший являє собою C_3-C_4 алкіл, заміщений однією або кількома гідроксильними групами. Більш переважно, один з R^2 і R^3 являє собою водень, а інший являє собою $CH(CH_3)CH_2OH$, $CH(Et)CH_2OH$, $C(CH_3)_2CH_2OH$ або $CH(CH_2OH)_2$. Коли один з R^2 і R^3 являє собою водень, а інший являє собою $CH(CH_3)CH_2OH$ або $CH(Et)CH_2OH$, сполуки формули (I), які одержуються, переважно знаходяться у формі (R) ізомеру. Найбільш переважно, один з R^2 і R^3 являє собою водень, а інший являє собою $CH(CH_3)CH_2OH$.

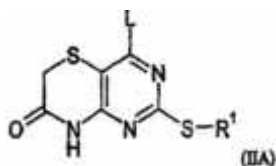
Коли A являє собою групу формули (a), X являє собою O, S або NR^8 . Коли X являє собою NR^8 , то R^8 переважно являє собою водень або C_1-C_6 алкіл. Переважно, X являє собою S. Зручно, якщо Y являє собою $CR^{18}R^{19}$, переважно, Y являє собою CH_2 .

Переважно, A являє собою групу формули (b), а Z являє собою CR^{20} , найбільш переважно, Z являє собою CH .

Особливо переважні сполуки за даним винаходом включають:

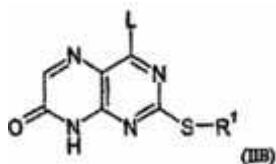
4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(фенілметил)тіо]-6H-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(8H)-он
2-[[[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
2-[[[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
2-[[[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідроксietил]аміно]-7(8H)-птеридинон
(2R)-2-[[2-[[[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-4-птеридиніл]аміно]пропанамід
2-[[[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
2-[[[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідроксietил]аміно]-7(8H)-птеридинон
2-[[[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
1,1-диметил етиловий ефір (2R)-2-[[2-[[[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-4-птеридиніл]аміно]пропіл]карбаїнової кислоти
моногідрохлорид 4-[[[(1R)-2-аміно-1-метилетил]аміно]-2-[[[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
2-[[[(3-хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
монотрифторацетат 4-[[[(2-аміноетил)аміно]-2-[[[(3-хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

2-[(2-фтор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фтор-3-метилфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(3-фтор-2-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[[4-(дифторметокси)феніл]метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(4-гідроксифеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(3-метилфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(1,3-бензодіоксол-4-ілметил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,4-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(3-хлорфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(5-ізоксазолілметил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-2-[(5-ізоксазолілметил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(5-метил-2-фураніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(2-тієніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-2-[(2-тієнілметил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фтор-5-метилфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-етилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[(2-гідроксіетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(2-аміноетил]аміно]-2-[(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-6-метил-7(8H)-птеридинон
 етиловий ефір 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7-оксо-6-птеридинкарбонової кислоти
 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-6-(трифторметил)-7(8H)-птеридинон
 натрієва сіль 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинону
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-(етиламіно)-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-(ізопропіламіно)-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-4-(втор-бутиламіно)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл]аміно]ацетамід
 (+/-)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідроксипропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (S)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (R)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідроксипропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(3-гідроксипропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідроксіетил)(метил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 3-[(2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл)(метил]аміно]пропаннітрил
 (R)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (S)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(4-гідроксибутил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[етил(2-гідроксіетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-4-[(3-аміно-2-гідроксипропіл]аміно]-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1,3-диметилбутил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (1R,2R)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідроксициклопентил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(5-гідроксипентил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)бутил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (+/-)-метил-2-[(2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл]аміно]пропаноат
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (1R,2R)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[біс(2-гідроксіетил]аміно)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2-(2-гідроксіетокси)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(2,2-диметоксіетил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 4-[(2-(диетиламіно)етил]аміно)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7(8H)-птеридинон
 (S)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (R)-2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(6-гідроксигексил]аміно]-7(8H)-птеридинон
 2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-4-[(3-(диметилпропіл]аміно)-2,2-диметилпропіл]аміно]-7(8H)-птеридинон
 (S)-етил-2-[(2-[(2,3-дифторбензил]тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл]аміно)-3-гідроксипропаноат
 і їх фармацевтично прийнятні солі і сольвати.
 Даний винахід відноситься також до способу одержання сполуки формули (I), який включає:
 (а) дію на сполуку формули (IIA):



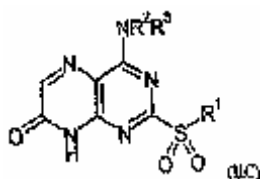
де R^1 визначений в формулі (I) або являє собою його захищене похідне, а L являє собою групу, що видаляється, аміном HNR^2R^3 , або

(b) дію на сполуку формули (IIB):



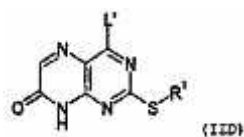
де R^1 визначений в формулі (I) або являє собою його захищене похідне, а L являє собою групу, що видаляється, аміном HNR^2R^3 , або

(c) дію на сполуку формули (IIC):



де R^1 , R^2 і R^3 визначені в формулі (I) або являють собою їх захищені похідні, тіолом R^1SH , або

(d) дію на сполуку формули (IID):



де R^1 визначений в формулі (I) або являє собою його захищене похідне, а L' являє собою групу, що видаляється, аміном HNR^2R^3 , і

далі, необов'язково, після процесів (a), (b), (c) або (d) і в будь-якому порядку:

- видалення будь-яких захисних груп
- одержання фармацевтично прийнятної солі.

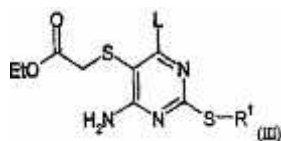
Взаємодію сполук формули (IIA) і (IIB) з аміном HNR^2R^3 можна здійснювати в розчиннику, такому як N-метилпіролідінон, при температурі від 0°C до 150°C . Відповідні групи, що видаляються, включають галоген, особливо хлор або бром.

Взаємодію сполук (IIC) з тіолом R^1SH можна здійснювати в розчиннику, такому як N-метилпіролідінон, з використанням основи, такої як трет-бутоксид калію, при температурі від 0°C до 150°C .

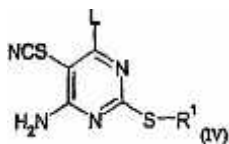
Взаємодію сполук формули (IID) з аміном HNR^2R^3 можна здійснювати з використанням чистого аміну HNR^2R^3 або в розчиннику, такому як 1-метилімідазол, при температурі від 50°C до 200°C , за допомогою або без допомоги мікрохвильового випромінювання.

Сполуки формули (IIA), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою групу, що видаляється, таку як хлор, можна одержати дією на сполуку формули (IIA), де R^1 визначений вище, а L являє собою гідроксильну групу, галогенуючим агентом, таким як оксихлорид фосфору. Реакцію можна здійснювати при кипінні із зворотним холодильником в присутності N,N-диметиланіліну.

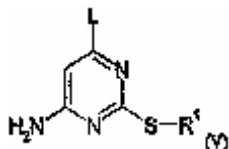
Сполуки формули (IIA), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою гідроксильну групу, можна одержати дією кислоти на сполуку формули (IIB), де R^1 і L визначені вище. Відповідні кислоти включають п-толуолсульфонову кислоту, а реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як толуол, при кипінні із зворотним холодильником.



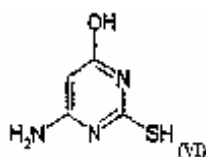
Сполуки формули (III), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою гідроксильну групу, можна одержати дією на сполуку формули (IV), де R^1 і L визначені вище, відновлюючим агентом в присутності етилбромацетату. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як етанол, при кімнатній температурі, з використанням відновлюючого агента, такого як боргідрид натрію.



Сполуки формули (IV), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою гідроксильну групу, можна одержати дією на сполуку формули (V), де R^1 і L визначені вище, тіоціанатом металу в присутності бромиду. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як N,N-диметилформамід, при температурі від 0°C до 100°C , в присутності піридину, з використанням тіоціанату калію.



Сполуки формули (V), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою гідроксильну групу, зручно одержувати взаємодією сполуки формули (VI):



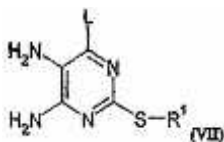
зі сполукою формули R^1X , де R^1 визначений вище, а X являє собою групу, що видаляється, таку як бромід, в присутності основи, такої як гідроксид натрію. Реакцію можна здійснювати у водному NMP при кімнатній температурі.

Сполуки формули (VI) є в продажу.

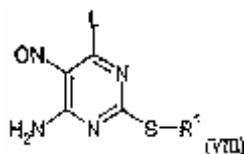
Сполуки формули (IIB), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою групу, що видаляється, таку як бром, можна одержати дією на сполуку формули (IIB), де R^1 визначений вище, а L являє собою NH_2 , діазотуючим агентом, таким як ізоамілінітрил, в присутності галогенуючого агента, такого як бромформ. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як ДМСО, при температурі від 0°C до 100°C .

Сполуки формули (IIB), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою NH_2 , можна одержати:

i) дією на сполуку формули (VII)

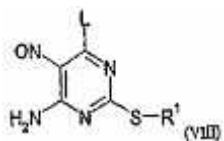


де R^1 і L визначені вище, етилгіюксилатом в присутності основи, такої як метоксид натрію, в розчиннику, такому як метанол, при кімнатній температурі, або ii) дією на сполуку формули (VIII):

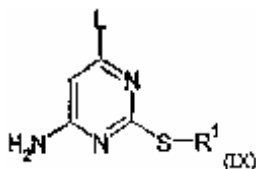


де R^1 і L визначені вище, триетилфосфоацетатом в присутності основи, такої як бутиллітій. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як ДМФ, при температурі від 0°C до 100°C .

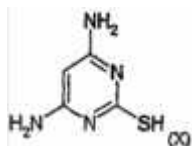
Сполуки формули (VII), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою NH_2 , можна одержати дією на сполуку формули (VIII), де R^1 і L визначені вище, відновлюючим агентом, таким як гідросульфід натрію. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як вода, при кипінні із зворотним холодильником.



Сполуки формули (VIII), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою NH_2 , можна одержати дією на сполуку формули (IX), де R^1 і L визначені вище, нітрозуючим агентом, таким як нітрит натрію. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як водна оцтова кислота, при температурі від 0°C до 100°C .



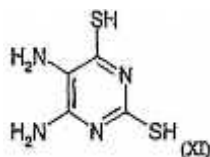
Сполуки формули (IX), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою NH_2 , можна одержати дією на сполуку формули (X) сполукою формули R^1X , де R^1 визначений вище, а X являє собою групу, що видаляється, таку як бромід, в присутності основи, такої як трет-бутоксид калію. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як ДМСО, при кімнатній температурі.



Сполуки формули (IIC), де R^1 , R^2 і R^3 визначені в формулі (I), можна одержати зі сполук формули (I), де R^1 , R^2 і R^3 визначені в формулі (I), дією надкислоти, такої як надоцтова кислота. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як оцтова кислота, при температурі від $0^\circ C$ до $100^\circ C$.

Сполуки формули (IIC), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою алкоксильну групу, можна одержати зі сполук формули (IID), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою тіоалکیلну групу, дією відповідного спирту в присутності основи. Відповідні спирти включають ізопропанол, а основою може служити натрій, і реакцію можна здійснювати при температурі від $0^\circ C$ до $150^\circ C$.

Сполуки формули (IID), де R^1 визначений в формулі (I), а L являє собою тіоалکیلну групу, можна одержати зі сполук формули (XI), послідовною дією алкілгалогеніду R^1X і етилглюксалату в присутності основи. Реакцію можна здійснювати в розчиннику, такому як метанол, при температурі від $0^\circ C$ до $150^\circ C$, використовуючи натрій як основу.



Сполуки формули (X) і (XI) є в продажу.

Фахівці повинні враховувати той факт, що в способах за даним винаходом визначені функціональні групи, такі як гідроксильна або аміногрупи, у вихідних реагентах або проміжних сполуках можуть зажадати захисту захисними групами. Так, одержання сполук формули (I) може включати, на відповідній стадії, видалення однієї або більше захисних груп. Захист і зняття захисту з функціональних груп вичерпно описані у "Protective Groups in Organic Chemistry", видане J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973), і в "Protective Groups in Organic Synthesis", 2-е видання, T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1991).

Нові проміжні сполуки являють собою ще один об'єкт даного винаходу. Зокрема, сполуки формули (IIA) і (IIB) є новими і являють собою об'єкт даного винаходу.

Сполуки формули (I), описані вище, можна перетворювати в їх фармацевтично прийнятну сіль або сольват, переважно, основно-адитивну сіль, таку як сіль натрію, калію, кальцію, алюмінію, літію, магнію, цинку, бензатину, хлорпрокаїну, холіну, діетаноламіну, етаноламіну, етилдіаміну, меглуміну, трометаміну або прокаїну, або кислотна-адитивна сіль, таку як гідрохлорид, гідробромід, фосфат, ацетат, фумарат, малеат, тарtrat, цитрат, оксалат, метансульфонат або п-толуолсульфонат.

Сполуки формули (I) володіють активністю як лікарські засоби, зокрема, як модулятори активності хемокінових рецепторів (особливо CXCR2), і можуть застосовуватися для лікування (терапевтичного або профілактичного) станів/захворювання у людини і тварин, що не є людиною, які загострюються або викликаються надмірним або розрегульованим виробленням хемокінів. Приклади вказаних станів/захворювання включають:

(1) (дихальні шляхи) обструктивні захворювання дихальних шляхів, включаючи хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ); астму, таку як бронхіальна, алергічна, спадкова, придбана і пілева астма, особливо хронічна або запущена астма (наприклад, пізня астма і гіперреактивність дихальних шляхів); бронхіт; гострий, алергічний, атрофічний риніт і хронічний риніт, включаючи хронічний риніт з утворенням казеозних мас, гіпертрофічний риніт, гнійний риніт, сухий риніт і медикаментозний риніт; мембранозний риніт, включаючи крупозний, фібринозний і псевдомембранозний риніт і скрофулезний риніт; сезонний риніт, включаючи сінну лихоманку і вазомоторний риніт; саркоїдоз, екзогенний алергічний альвеоліт і споріднені захворювання, пневмосклероз і ідіопатичну інтерстиціальну пневмонію;

(2) (кістки і суглоби) ревматоїдний артрит, серонегативні спондилоартропатії (включаючи анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит і хворобу Рейтера), хворобу Бехчета, синдром Шегрена і системну склеродермію;

(3) (шкіра) псоріаз, атонічний дерматит, контактний дерматит і інші екзематозні дерматити, себорею, екзему, червоний плоский лишай, пухирчатку, булезну пухирчатку, природжений булезний епідермоліз,

кропивницю, запалення шкірних судин, васкуліти, еритеми, шкірну еозинофілію, увеїт, гнізду алопецію і весняний кон'юнктивіт;

(4) (шлунково-кишковий тракт) целіацію, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хворобу Крона, виразковий коліт, харчові алергії, які викликають ефекти, віддалені від кишечника, наприклад, мігрень, риніт і екзема;

(5) (центральна і периферична нервова система) нейродегенеративні захворювання і порушення, пов'язані з деменцією, наприклад, хвороба Альцгеймера, бічний аміотрофічний склероз і інші захворювання рухових нейронів, хворобу Крейтцфельда-Якоба і інші пріонні захворювання, ВІЛ-енцефалопатія (комплекс деменції, пов'язаний зі СНІДом), хворобу Хантінгтона, фронтотемпоральну деменцію, деменцію Леві і судинну деменцію; поліневропатії, наприклад, синдром Гійєна-Барре, хронічна запальна демієлінізуюча полірадикулоневропатія, мультифокальна моторна невропатія, плексопатії; демієлінізацію ЦНС, наприклад, розсіяний склероз, гострий розсіяний/геморагічний енцефаломієліт і підгострий склерозуючий лейкоенцефалит; нейроми'язові розлади, наприклад, важка псевдопаралітична міастенія і синдром Ламберта-Ітона; спинальні розлади, наприклад, тропічний спастичний парапарез і синдром людини, що не згинається; паранеопластичні синдроми, наприклад, дегенерація мозочка і енцефаломієліт; травму ЦНС; мігрень; і інсульт.

(6) (інші тканини і системне захворювання) атеросклероз, синдром набутого імунodefіциту (СНІД), червоний вовчак, системний червоний вовчак, тиреоїдит Хашимото, діабет I типу, нефротичний синдром, еозинофільний фасцит, синдром гіпер-IgE, лепроматозну лепру і ідіопатичну тромбоцитопенічну пурпуру; післяопераційні спайки і сепсис.

(7) (відторгнення алотрансплантата) гостре і хронічне відторгнення після трансплантації, наприклад, нирки, серця, печінки, легені, кісткового мозку, шкіри і рогівки; і хронічну хворобу "трансплантат проти хазяїна";

(8) Раки, особливо недрібноклітинний рак легені (NSCLC), злоякісну меланому, рак передміхурової залози і сквамозну саркому, і метастази пухлин;

(9) Захворювання, при яких ангіогенез пов'язаний з підвищеними рівнями хемокіну CXCR2 (наприклад, NSCLC, діабетична ретинопатія).

(10) Муковісцидоз, реперфузійне пошкодження серця, головного мозку, периферичних частин кінцівок і інших органів.

(11) Опікові рани і хронічні шкіряні виразки

(12) Хвороби репродуктивної системи (наприклад, порушення овуляції, менструації і імплантації, передчасних родів, ендометріоз).

Таким чином, даний винахід відноситься до сполуки формули (I) або до її фармацевтично прийнятної солі або сольову, як визначено раніше в даному описі, для застосування в терапії.

Переважно, сполуки за даним винаходом застосовують для лікування захворювань, при яких хемокінний рецептор належить до підродини CXCR хемокінних рецепторів, більш переважно, хемокінним рецептором-мішенню є рецептор CXCR2.

Станами, що заслуговують особливої уваги, які можна лікувати сполуками за даним винаходом, є псоріаз, захворювання, при яких ангіогенез пов'язаний з підвищеними рівнями хемокіну CXCR2, і ХОЗЛ. Переважно застосовувати сполуки за даним винаходом для лікування псоріазу.

Як ще один об'єкт даного винаходу, визначені сполуки формули (I) можуть бути придатними як антагоністи рецептора CXCR1. Як очікується, вказані сполуки будуть особливо корисні для лікування порушень центральної і периферичної нервової системи і інших станів, які характеризуються активацією мікроглії і/або інфільтрацією лейкоцитів (наприклад, інсульту/ішемії і травми голови).

У ще одному втіленні даний винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, які визначені вище в даному описі, у виробництві лікарського засобу для застосування в терапії.

У ще одному втіленні даний винахід відноситься до застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, які визначені вище в даному описі, у виробництві лікарського засобу для лікування захворювань або станів людини, при яких сприятливою є модуляція активності хемокінних рецепторів.

У контексті даного опису термін "терапія" включає також "профілактику", якщо конкретно не вказане інше. Терміни "терапевтичний" і "терапевтично" повинні тлумачитися відповідно.

Даний винахід відноситься також до способу лікування захворювання, опосередкованого хемокінами, при якому хемокін зв'язується з хемокінним (особливо CXCR2) рецептором, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, які визначені вище в даному описі.

Даний винахід відноситься також до способу лікування запального захворювання, особливо псоріазу, у пацієнта, страждаючого вказаним захворюванням або який входить до групи ризику розвитку вказаного захворювання, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або сольову, які визначені вище в даному описі.

Для вказаного вище терапевтичного застосування доза, що вводиться, зрозуміло, буде змінюватися в залежності від сполуки, що використовується, способу введення, необхідного лікування і порушення, з приводу якого здійснюється лікування.

Сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні солі і сольову можна використати самі по собі, але звичайно їх вводять у формі фармацевтичної композиції, в якій сполука формули (I)/сілі/сольову (активний інгредієнт) знаходяться в поєднанні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм. В залежності від способу введення фармацевтична композиція буде переважно включати від 0,05 до 99% мас, (процент за мас), більш переважно, від 0,05 до 80% мас, ще більш переважно, від 0,10 до 70% мас, і, ще більш переважно, від 0,10 до 50% мас, активного інгредієнта, всі масові проценти дані від маси всієї композиції.

Даний винахід відноситься також до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, які визначені вище в даному описі, в поєднанні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм.

Даний винахід відноситься також до способу виготовлення фармацевтичної композиції за даним винаходом, яка включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, які визначені вище в даному описі, з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм.

Вказані фармацевтичні композиції можна вводити місцево (наприклад, в легеню і/або дихальні шляхи або на шкіру) у формі розчинів, суспензій, гептафторалканових аерозолів і композицій у вигляді сухого порошку; або системно, наприклад, пероральним введенням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул, або парентеральним введенням у формі розчинів або суспензій, або підшкірним введенням або ректальним введенням у формі супозиторіїв або черезшкірно. Переважно, сполуки за даним винаходом вводять перорально.

Далі даний винахід буде проілюстрований наступними прикладами. У вказаних прикладах спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) вимірювали на спектрометрі Varian Unity Inova 300 або 400МГц, а спектри мас-спектрометрії (MS) вимірювали на спектрометрі Finnigan Mat SSQ7000 або Micromass Platform. Якщо це було необхідне, реакції здійснювали в інертній атмосфері азоту або аргону. Хроматографію звичайно здійснювали з використанням гелю Matrex Silica 60® (35-70 мікрон) або гелю Prolabo Silica gel 60® (35-70 мікрон), відповідними для флеш-хроматографії на силікагелі. Очищення з використанням рідинної хроматографії високого тиску здійснювали з використанням Waters Micromass LCZ з контролером насоса Waters 600, детектора Waters 2487 і колектора фракцій Gilson FC024 або Waters Delta Prep 4000. Аббревіатури Т.пл. і ДМСО, які використовуються в прикладах, означають, відповідно, температуру плавлення і диметилсульфоксид.

Приклад 1

4-[[[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(фенілметил)тіо]-6Н-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(8Н)-он

(а) Піримідиніловий ефір 6-аміно-1,4-дигідро-2-[(фенілметил)тіо]-4-оксо-5-тіоціанової кислоти

6-Аміно-2-[(фенілметил)тіо]-4-(1Н)-піримідинон (10,5г) [одержання описане у WO9635678] і тіоціанат калію (25г) в N,N-диметилформаміді (200мл) нагрівали разом до 65°C. Додавали піридин (6,3мл) і розчин охолоджували до 5°C. Повільно додавали бром (2,2мл) і реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 5-10°C. Реакційну суміш виливали в крижану воду, перемішували протягом 1 години і виділяли тверду речовину фільтруванням. Після промивання водою і ефіром одержували чистий зразок після розтирання з гарячим метанолом.

MS (APCI) 291 (M+H, 100%).

(b) Етиловий ефір [6-аміно-1,4-дигідро-4-оксо-2-[(фенілметил)тіо]-5-піримідиніл]тіо]оцтової кислоти

До суспензії продукту, одержаного на стадії а) (1,5г), в безводному етанолі (100мл) додавали боргідрид натрію (0,570г) і одержаний розчин залишали при перемішуванні на 15хв. До вказаного розчину додавали етилбромацетат (0,570мл). Суміш нейтралізували концентрованою хлористоводневою кислотою, потім випаровували до суха і очищали (SiO₂, етилацетат:дихлорметан 1:1 як елюент) з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (1,1г).

MS (APCI) 352 (M+H, 100%).

(c) 2-[(Фенілметил)тіо]-1Н-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-4,7(6Н,8Н)-діон

До розчину продукту, одержаного на стадії b) (0,30г), в безводному толуолі (60мл) додавали п-толуолсульфонову кислоту (50мг) і розчин кип'ятили із зворотним холодильником протягом 11 годин. Одержану тверду речовину відфільтровували, промивали ефіром і висушували з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,290г).

MS (APCI) 306 (M+H, 100%).

(d) 4-Хлор-2-[(фенілметил)тіо]-6Н-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(8Н)-он

Суспензію продукту, одержаного на стадії c) (1/5г), оксихлориду фосфору (10мл) і N,N-диметиланіліну (1мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш залишали охолоджуватися до кімнатної температури і обережно виливали в насичений розчин бікарбонату натрію, а потім перемішували протягом 15хв. Сирий продукт екстрагували в етилацетат і очищали (SiO₂, дихлорметан як елюент) з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки (0,25г).

MS (APCI) 324 (M+H, 100%).

(e) 4-[[[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(фенілметил)тіо]-6Н-піримідо[5,4-b][1,4]тіазин-7(8Н)-он

На продукт, одержаний на стадії e) (0,250г) в NMP (5мл), діяли (R)-2-аміно-1-пропанолом (0,116г) і реакційну суміш нагрівали при 110°C протягом 2 годин. Суміш випаровували до суха, а залишок очищали (BEPX, колонка Symmetry® C18, ізократне елюювання сумішшю 0,1% водний ацетат амонію:ацетонітрил 75:25) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,13г).

MS (APCI) 363 (M+H).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 10,84 (1H, c), 7,47-7,19 (5H, m), 6,26 (1H, d), 4,78 (1H, t), 4,36-4,19 (3H, m), 3,55-3,32 (4H, m), 1,12 (3H, d).

Приклад 2

2-[[[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-1-7(8Н)-птеридинон

(а) 2-[[[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4,6-піримідиндіамін

4,6-Діаміно-2-піримідинтіол (7,3г) розчиняли в ДМСО (100мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали трет-бутоксид калію (1М в ТГФ, 48,3мл), а потім додавали 2,3-дифторбензилбромід (10,0г). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш потім розподіляли між етилацетатом і хлоридом амонію. Органічну фазу промивали хлоридом амонію (3х) і насиченим розчином солі, потім висушували над сульфатом магнію і випаровували з одержанням вказаного в підзаголовку продукту у вигляді твердої речовини білого кольору (12,2г).

MS (ADCI) (+ve) 269 (M+1)

(b) 2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-5-нітрозо-4,6-піримідиндіамін

Продукт, одержаний на стадії (а) (2,5г), розчиняли в оцтовій кислоті (150мл) і розчин охолоджували до 5°C. Краплями додавали розчин нітриту натрію (625мг) у воді (50мл), після чого з'являлося темно-синє фарбування. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, протягом яких з розчину осаджувалась тверда речовина рожевого кольору. Останню виділяли фільтруванням і промивали водою, а потім висушували при 50°C з одержанням вказаного в підзаголовку продукту у вигляді твердої речовини синього кольору (4,14г).

MS: (APCI) (+ve) 298 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,44 (с, 2H), 7,13-7,54 (м, 3H), 8,13 (с, 1H), 8,51 (с, 1H), 9,10 (с, 1H), 10,18 (с, 1H).

(с) 2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4,5,6-піримідинтриамін

До суспензії продукту, одержаного на стадії (b) (2г), в киплячій воді (40мл) частинами додавали Na₂S₂O₄ (5,4г). Суспензію залишали охолоджуватися, а потім повільно додавали 50% сірчану кислоту, а потім суміш охолоджували до 0°C. Тверду речовину виділяли фільтруванням і промивали холодною водою, потім висушували над P₂O₅ при 50°C з одержанням вказаного в підзаголовку продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору.

MS: (APCI) (+ve) 284 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,33 (с, 2H), 6,42 (шир.с, 3H), 7,10-7,48 (м, 3H).

d) 4-Аміно-2-[[2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Продукт, одержаний на стадії (с) (100мг), розчиняли в розчині натрію (0,05г) в метанолі (5мл). Розчин залишали при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 15хв., потім до суміші додавали етилглюксалат (134мкл) і залишали при перемішуванні при кімнатній температурі протягом 12год.

Додавали воду (5мл), потім повільно додавали концентровану хлористоводневу кислоту для підкислення розчину приблизно до рН 5, після чого випадала в осад тверда речовина, яку виділяли фільтруванням і висушували над P₂O₅ при 50°C з одержанням твердої речовини блідо-жовтого кольору (44,5мг).

MS: (APCI) (+ve) 322 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,18 (с, 2H), 7,11-7,58 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 12,69 (шир.с, 1H).

e) 4-Бром-2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Продукт, одержаний на стадії (d) (6,0г), суспендували в ДМСО (90мл) і додавали бромформ (60мл) і суміш нагрівали до 100°C. Додавали ізопентилнітрит (25мл) і суміш перемішували протягом 5хв. Суміш швидко охолоджували на бані з льодом, потім випаровували з одержанням масла. Останню операцію повторювали тричі. Додавали ацетонітрил (200мл) і тверду речовину, що відділилася, видаляли фільтруванням. Розчинник випаровували, а залишок очищали флеш-хроматографією з елюванням дихлорметаном, а потім 5% етилацетатом в дихлорметані з одержанням твердої речовини жовтого кольору, яку суспендували в ефірі, а потім збирали. Тверду речовину промивали ефіром і висушували з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (8,74г).

MS: (APCI) (-ve) 382/4 (M-H), 382 (100%)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,47 (с, 2H), 7,13-7,55 (м, 3H), 8,14 (с, 1H), 13,33 (шир.с, 1H).

f) 2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Продукт, одержаний на стадії (e) (8,7г), розчиняли в N-метилпіролідіноні (40 мі) і додавали основу Ханігса (7,9мл), а потім додавали D-аланінол (2,7мл). Суміш перемішували при 100°C протягом 15хв. Охолоджений розчин виливали у воду і підкисляли розбавленою хлористоводневою кислотою. Тверду речовину, яка відділилася, збирали, промивали водою і висушували на повітрі. Після кристалізації з ацетонітрилу одержували вказану в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (7,4г).

Т.пл. 215-217°C

MS: (APCI) (+ve) 380 (M+H, 100%)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,14 (д, 3H), 3,48 (м, 2H), 4,31 (м, 1H), 4,45 (дд, 2H), 4,82 (т, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,33 (м, 1H), 7,47 (т, 1H), 7,76 (д, 1H), 7,83 (д, 1H), 12,70 (с, 1H).

Альтернативно, сполуку прикладу 2 можна одержати за допомогою наступної методики:

g) 2,4-біс(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Натрій (3,96г) розчиняли в метанолі (150мл), додавали 5,6-діаміно-2,4-піримідиндитіол (15г), потім повільно додавали 2,3-дифторбензилбромід (30,9г) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 10хв. в атмосфері азоту. Потім додавали етилглюксалат (15мл), а після нього ще раз додавали натрій (2,5г) і реакційну суміш залишали стояти ще протягом 20хв. Реакцію потім гасили оцтовою кислотою (10мл) і реакційну суміш виливали у воду (600мл) при перемішуванні. Одержаний осад фільтрували через целіт і промивали водою. Фільтрат відкидали, а тверду речовину промивали на целіті з використанням ацетону. Потім розчин випаровували до суха і очищали колонковою хроматографією на силікагелі з використанням 10% етилацетату в DCM з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору (8г).

MS: (APCI) (+ve) 465 (M+1)

h) 2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[1(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Продукт, одержаний на стадії (g) прикладу 2 (2,3г), і D-аланінол (5г) піддавали мікрохвильовій обробці при 150°C протягом 5хв. Одержаний розчин розподіляли між етилацетатом і водним хлоридом амонію і органічний шар промивали хлоридом амонію (2х50мл). Органічний шар випаровували до суха і двічі очищали хроматографією на силікагелі з використанням спочатку суміші 20:1 ВСМ:метанол, а потім суміші 1:1 ВСМ:етилацетат з одержанням вказаної в заголовку сполуки (220мг).

MS: (APCI) (+ve) 380 (M+1)

Приклад 3

2-[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон

(a) 4-Аміно-2-[[2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

До розчину триетилфосфоноацетату (15,0г) в тетрагідрофурані (60мл), охолоджену на бані з льодом,

додавали бутиллітій (2,5М в гексанах, 25,6мл) з такою швидкістю, щоб внутрішня температура підтримувалася на рівні нижче 30°C. До вказаної суміші потім додавали розчин продукту, одержаного в прикладі 2 на стадії (b) (10,0г), в N,N-диметилформаміді (60мл). Реакційну суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури і гасили оцтовою кислотою (6мл).

Осаджену таким способом тверду речовину виділяли фільтруванням, промивали водою, етанолом і діетиловим ефіром і висушували над P₂O₅ при 50°C з одержанням вказаного в підзаголовку продукту у вигляді твердої речовини блідо-зеленого кольору (9,3г).

MS; (ADCI) (+ve) 322 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,18 (с, 2H), 7,11-7,58 (м, 3H), 7,84 (с, 1H), 12,69 (шир.с, 1H).

b) 4-Бром-2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинов

Продукт, одержаний на стадії (a) (0,5г), суспендували в ДМСО (10мл) і бромформі (10мл) і суміш нагрівали до 125°C. Додавали ізоамілітрит (2мл) і суміш перемішували при 125°C протягом 5 хвилин, після чого охолоджували на бані з льодом. Розчинник видаляли випаровуванням у високому вакуумі, а залишок суспендували в дихлорметані (100мл). Вказану суспензію промивали насиченим водним хлоридом амонію (50мл), а потім фільтрували через пробку з целіту. Фільтрат випаровували і очищали колонковою хроматографією з елюванням 10% етилацетатом в дихлорметані з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору (0,22г).

MS: (ADCI) (+ve) 386 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,47 (с, 2H), 7,13-7,55 (м, 3H), 8,14 (с, 1H), 13,33 (шир.с, 1H).

c) 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинов

Вказану в заголовку сполуку (57мг) одержували з продукту, одержаного на стадії (b) (80мг), і 2-аміно-1,3-пропандіолу (29мг) за допомогою способу, описаного в прикладі 2, стадія (f).

MS:(ADCI)(+ve)396(M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,73 (1H, шир.с), 7,85 (1H, с), 7,50 (2H, м), 7,33 (1H, м), 7,15 (1H, м), 4,80 (2H, т), 4,45 (2H, с), 4,23 (1H, м), 3,55 (4H, м).

Приклад 4

2-1[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідроксіетил)аміно]-7(8H)-птеридинов

Вказану в заголовку сполуку (52мг) одержували з продукту, одержаного в прикладі 3 на стадії (b) (150мг), і етаноламіну (35мкл) за допомогою способу, описаного в прикладі 2, стадія (f).

MS: (ADCI) (+ve) 366 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,71 (1H, шир.с), 8,09 (1H, шир.т), 7,84 (1H, с), 7,47 (1H, м), 7,32 (1H, м), 7,16 (1H, м), 4,78 (1H, т), 4,45 (2H, с), 3,53 (4H, м).

Приклад 5

(2R)-2-[[2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-4-птеридиніл]аміно]пропанамід

Вказану в заголовку сполуку (160мг) одержували з продукту, одержаного в прикладі 3 на стадії (b) (500мг), і гідрохлориду амідю D-аланіну (172мг) за допомогою способу, описаного в прикладі 2, стадія (f).

MS: (ADCI) (+ve) 393 (M+1)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,77 (1H, шир.с), 7,88 (1H, с), 7,85 (1H, д), 7,55 (1H, шир.с), 7,47 (1H, т), 7,36 (1H, м), 7,19 (1H, шир.с), 7,16 (1H, м), 4,60 (1H, кв), 4,46 (2H, кв), 1,40 (3H, д).

Приклад 6

2-[[[3-Хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинов

a) 4-Аміно-2-[(фенілметил)тіо]-7(8H)-птеридинов

Вказану в підзаголовку сполуку (16,5г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 3, стадія (a), з використанням 5-нітрозо-2-[(фенілметил)тіо]-4,6-піримідиндіаміну (22,5г).

MS (ESI) 286 (M+H, 100%).

b) 4-Аміно-2-[(фенілметил)сульфоніл]-7(8H)-птеридинов

Суспензію продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (a) (5,00г), в оцтовій кислоті (500мл) і надоцтовій кислоті (36-40% мас. розчин в оцтовій кислоті, 50мл) перемішували при 50°C протягом 1год. Після гасіння диметилсульфідом (15мл) розчин виливали в крижану воду (5000мл). Суспендовану тверду речовину видаляли фільтруванням і висушували у вакуумі з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (4,53г).

MS(ESI)316(M-H, 100%).

c) 3-Хлор-2-фторбензолметантіол

3-Хлор-2-фторбензилбромід (1,00г) і тіосечовину (0,35г) разом нагрівали із зворотним холодильником в етанолі (10мл) протягом 1 години, Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок суспендували у 10% водному гідроксиді натрію (10мл) і кип'ятили із зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім розчин підкисляли конц. HCl і екстрагували в ефір. Після концентрування органічної фази у вакуумі одержували вказану в підзаголовку сполуку у вигляді масла блідо-жовтого кольору (0,71г).

MS (EI) 176/178 (M+), 143/145 (100%).

a) 4-Аміно-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинов

Продукт, одержаний в прикладі 6, стадія (c) (0,63г), і 1М розчин т-бутоксиду в ХГФ (3,5мл) додавали до суспензії продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (b) (1,11г), в NMP (20мл). Суміш інтенсивно перемішували протягом 1 години, виливали в 1М HCl (15мл) і розбавляли водою. Суспендовану тверду речовину видаляли фільтруванням і висушували у вакуумі з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді порошку блідо-жовтого кольору (1,14г).

MS (ESI) 338 (M+H, 100%).

e) 4-Бром-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинов

Вказану в підзаголовку сполуку (0,318г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 3, стадія (b), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (d) (1,10г).

MS (ESI) 399/401 (M-H, 100%).

ф) 2-[(3-Хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 2, стадія (f), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (e) (75мг). Реакційну суміш виливали у воду і підкисляли конц. HCl. Суспендовану тверду речовину видаляли фільтруванням, висушували на повітрі і перекристалізовували з ацетонітрилу з одержанням твердої речовини жовтого кольору (37мг).

Т.пл. 209-211°C

MS (APCI) 396 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,71 (1H, шир.с), 7,83 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,64 (1H, т), 7,48 (1H, т), 7,17 (1H, т), 4,82 (1H, т), 4,39-4,48 (2H, м), 4,28 (1H, м), 3,40-3,52 (2H, м), 1,13 (3H, д).

Приклад 7

2-[(3-Хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідроксietил)аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (51мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (f), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (e) (75мг), і етаноламіну (25мкл).

Т.пл. 195-196,5°C

MS (APCI) 382 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,71 (1H, шир.с), 8,08 (1H, шир.м), 7,84 (1H, с), 7,64 (1H, т), 7,49 (1H, т), 7,17 (1H, т), 4,79 (1H, шир.м), 4,44 (2H, с), 3,53 (4H, шир.м).

Приклад 8

2-[(3-Хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (51мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (f), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (e) (75мг), і 2-аміно-1,3-пропандіолу (37мг).

Т.пл. 218,5-220,5°C

MS (APCI) 412 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,74 (1H, шир.с), 7,85 (1H, с), 7,67 (1H, т), 7,50 (2H, м), 7,16 (1H, т), 4,81 (2H, т), 4,44 (2H, с), 4,24 (1H, м), 3,51-3,62 (4H, м).

Приклад 9

1,1-Диметилетилловий ефір [(2R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-4-птеридиніл]аміно]пропіл] карбамінової кислоти

(а) 9H-Флуорен-9-ілметилловий ефір [(1H)-2-аміно-1-метил-2-оксоетил]карбамінової кислоти

На розчин гідрохлориду D-аланінамідю (3г) в 10% розчині карбонату натрію (50мл) і діоксані (50мл) діяли хлоридом FMOС (6,24г) в діоксані (40мл) і залишали при перемішуванні протягом ночі. Суміш розбавляли водою (500мл) і продукт відфільтровували і висушували у вакуумі з одержанням 9,0г вказаної в підзаголовку сполуки.

MS(ESI) BP 311 (+H).

(b) 9H-Флуорен-9-ілметилловий ефір [(1R)-2-аміно-1-метилетил] карбамінової кислоти

До розчину, одержаного в прикладі 9, стадія (а) (6,9г), в ТГФ (100мл) додавали боран-метилсульфідний комплекс (4,4мл) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш обережно гасили додаванням метанолу (100мл), випаровували до суха, а залишок вміщували в метанол (100мл) і підкисляли до pH 1-2 концентрованою хлористоводневою кислотою. Кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30хв., потім випаровували до суха. Залишок розтирали з ефіром з одержанням твердої речовини, яку відфільтровували, розчиняли у воді і вільну основу осаджували додаванням водного розчину бікарбонату натрію з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки (3,1г).

MS(ESI) BP 297 (+H)

с) 1,1-Диметилетилловий ефір (2R)-[2-(9H-флуорен-9-ілметоксикарбоніламіно)пропіл]карбамінової кислоти

До розчину продукту, що перемішується, одержаного в прикладі 9, стадія (b) (3,0г), в ТГФ (100мл) додавали дитрет-бутилдикарбонат (2,2г) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30хв. Суміш випаровували до суха і сирий продукт очищали (SiO₂, дихлорметан як елюент) з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки (3,8г).

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 7,76 (2H, м), 7,42 (2H, м), 7,39-26 (4H, с), 5,01 (1H, с), 4,85 (1H, с), 4,38 (2H, д), 4,19 (1H, т), 3,77 (1H, м), 3,18 (2H, м), 1,27 (9H, с).

d) 1,1-Диметилетилловий ефір [(2R)-2-амінопропіл]карбамінової кислоти

До розчину продукту, одержаного в прикладі 9, стадія (с) (3,8г), в ТГФ (100мл) додавали піперидин (5мл) і суміш залишали стояти при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випаровували до суха і залишок очищали (SiO₂, 5% метанол :дихлорметан як елюент) з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,7г).

¹H ЯМР: δ (CDCl₃) 4,95 (1H, с), 3,13 (1H, м), 2,99 (1H, м), 2,87 (1H, м), 1,38 (9H,с), 1,08 (3H,д).

є) 1,1-Диметилетилловий ефір [(2R)-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-4-птеридиніл]аміно]пропіл]карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку (83мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (f), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (e) (75мг), і продукту, одержаного в прикладі 9, стадія (d) (72мг).

MS (APCI) 495 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 7,95 (1H, шир.д), 7,83 (1H, с), 7,62 (1H, т), 7,48 (1H, т), 7,17 (1H, т), 6,94 (1H, шир.т), 4,34-4,53 (3H, м), 3,04-3,17 (2H, м), 1,32 (9H, с), 1,11 (3H, д).

Приклад 10

Моногідрохлорид 4-[(1R)-2-аміно-1-метилетил]аміно]-2-[(3-хлор-2-фторфеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинону

Двофазну суміш продукту, одержаного в прикладі 9 (76мг), в 1,4-діоксані (3мл) і конц. HCl (0,3мл) перемішували протягом 2 годин, потім розбавляли водою (10мл) і ліофілізували. Залишок розчиняли у воді

(10мл), промивали етилацетатом (5мл) і ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору (58мг).

MS (APCI) 395 (M+H споріднений амін, 100%).

¹H ЯМР: δ (D₂O) 7,86 (1H, c), 7,35 (1H, шир.т), 7,18 (1H, шир.т), 6,95 (1H, шир.т), 4,62 (1H, м), 4,20-4,41 (2H, м), 3,14-3,29 (2H, м), 1,33 (3H, шир.д).

Приклад 11

2-[[[(3-Хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[2-гідрокси-1-гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) 4-аміно-2-[[[(3-хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку (1,36г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (d), з використанням продукту, одержаного в прикладі 6, стадія (b) (1,21г), і 3-хлор-4-метоксибензолметантіолу (0,72г).

MS (ESI) 350 (M+H, 100%).

б) 4-Бром-2-[[[(3-хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку (0,28г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 3, стадія (b), з використанням продукту, одержаного в прикладі 11, стадія (a) (1,25г).

MS (ESI) 411/413 (M+H, 100%).

с) 2-[[[(3-Хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (89мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 8, з використанням продукту, одержаного в прикладі 11, стадія (b) (0,100г).

Т.пл. 209-211°C

MS (APCI) 424 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (DMCO) 12,73 (1H, c), 7,85 (1H, c), 7,54 (1H, д), 7,45 (2H, м), 7,06 (1H, д), 4,81 (2H, шир.), 4,33 (2H, c), 4,20-4,28 (1H, м), 3,82 (3H, c), 3,51-3,63 (4H, M):

Приклад 12

Монотріфторацетат 4-[(2-аміноетил)аміно]-2-[[[(3-хлор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинону

Вказану в заголовку сполуку (15мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 2, стадія (f), з використанням продукту, одержаного в прикладі 11, стадія (b) (50мг), і етилендіаміну (24мкл). Реакційну суміш розбавляли водою (150мл), ліофілізували з одержанням твердої речовини і очищали (ВЕРХ, колонка Symmetry® C8, 0,1% водна трифтороцтова кислота: ацетонітрил, ізократне елюювання 75:25).

MS (APCI) 393 (M+H споріднений амін, 100%).

¹H ЯМР: δ (D₂O) 7,89 (1H, c), 7,39 (1H, c), 7,28 (1H, д), 6,92 (1H, д), 4,23 (2H, c), 3,84 (5H, м), 3,25 (2H, шир.т).

Приклад 13

2-[[[(2-Фтор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]сульфоніл-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

2-[[[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон (0,38г)

перемішували в ацетонітрилі (150мл) і воді (150мл) з аксоном (3,79г) протягом 18год. Ацетонітрил видаляли у вакуумі, після чого залишалася водна суспензія. Тверду речовину збирали і висушували у вакуумі з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки (0,30г).

MS (APCI) 412 (M+H) (100%).

б) 2-Фтор-4-метоксибензолметантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,33г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (c), з використанням 1-(хлорметил)-2-фтор-4-метоксибензолу (0,56г).

MS (EI) 172 (M+), 139 (100%).

с) 2-[[[(2-Фтор-4-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (d), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (a) (0,20г), продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (b) (0,10г), і ДМСО (2мл) замість NMP як розчинник. Реакційну суміш очищали (ВЕРХ, колонка Symmetry® C8, 0,1% водний ацетат амонію:ацетонітрил, градієнтне елюювання від 80:20 до 20:80) з одержанням твердої речовини білого кольору (63мг).

MS (APCI) 392 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (DMCO) 12,69 (1H, шир.с), 7,83 (1H, c), 7,75 (1H, шир.д), 7,53 (1H, т), 6,83 (1H, д), 6,72 (1H, д), 4,83 (1H, шир.т), 4,34 (3H, м), 3,75 (3H, c), 3,41-3,54 (2H, м), 1,16 (3H, д).

Приклад 14

2-[[[(2-Фтор-3-метилфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) 2-Фтор-3-метилбензолметантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,36г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (c), з використанням 2-фтор-3-метилбензилброміду (0,55г).

MS (EI) 156 (M+), 123 (100%).

б) 2-[[[(2-Фтор-3-метилфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (56мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (c), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (a) (0,20г) і продукту, одержаного в прикладі 14, стадія (a) (94мг).

MS (APCI) 376 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (DMCO) 12,69 (1H, шир.с), 7,83 (1H, c), 7,76 (1H, д), 7,43 (1H, т), 7,18 (1H, т), 7,02 (1H, т), 4,83 (1H, т), 4,28-4,43 (3H, м), 3,41-3,54 (2H, м), 2,23 (3H, c), 1,15 (3H, д).

Приклад 15

2-[[[(3-Фтор-2-метоксифеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) 1-(Хлорметил)-3-фтор-2-метоксибензол

Розчин 3-фтор-2-метоксибензолметанолу (WO20000419) (0,50г) і тіонілхлориду (0,47мл) в дихлорметані (30мл) перемішували протягом 2 годин, потім концентрували у вакуумі з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки, яку безпосередньо використали на наступній стадії.

b) 3-Фтор-2-метоксибензолметантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,31г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 15, стадія (а).

MS (EI) 172 (M+), 139 (100%).

c) 2-[[3-Фтор-2-метоксифеніл]метилтіо]-4-[[(1H)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (84мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і продукту, одержаного в прикладі 15, стадія (b) (0,10г).

MS (APCI) 392 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,69 (1H, шир.с), 7,83 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,18 (1H, м), 7,03 (1H, м), 4,83 (1H, шир.т), 4,31-4,42 (3H, м), 3,91 (3H, с), 3,42-3,53 (2H, м), 1,16 (3H, д).

Приклад 16

2-[[[4-Дифторметокси]феніл]метилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

a) 4-(Дифторметокси)бензолметантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,20г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (с), з використанням 4-(Дифторметокси) бензилброміду (0,53г).

MS (EI) 190 (M+), 107 (100%).

b) 2-[[4-{Дифторметокси}феніл]метилтіо]-4-[[(1H)-2-гідрокси-1-іцетилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (51мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і продукту, одержаного в прикладі 16, стадія (а) (0,17г).

MS (APCI) 410 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,67 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с), 7,74 (1H, д), 7,53 (2H, д), 7,19 (1H, т), 7,10 (2H, д), 4,82 (1H, т), 4,28-4,41 (3H, м), 3,39-3,52 (2H, м), 1,15 (3H, д).

Приклад 17

4-[[[(1H)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[[4-гідроксифеніл]метилтіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (8мг) одержували як побічний продукт в прикладі 16.

MS (APCI) 360 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,60 (1H, шир.), 9,35 (1H, с), 7,81 (1H, с), 7,70 (1H, д), 7,24 (2H, д), 6,68 (2H, д), 4,83 (1H, т), 4,23-4,36 (3H, м), 3,44-3,55 (2H, м), 1,17 (3H, д).

Приклад 18

4-[[[(1H)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[[3-метилфеніл]метилтіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (75мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і 3-метилбензолметантіолу (75мг).

MS (APCI) 358 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,66 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с), 7,73 (1H, шир.д), 7,16-7,26 (3H, м), 7,05 (1H, шир.д), 4,82 (1H, шир.т), 4,34 (3H, м), 3,40-3,54 (2H, м), 2,28 (3H, с), 1,17 (3H, шир.д).

Приклад 19

2-[[1,3-бензодіоксол-4-ілметилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

a) 1,3-Бензодіоксол-4-метантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,29г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (с), з використанням 4-(бромметил)-1,3-бензодіоксолу (0,51г).

MS (EI) 168 (M+), 135 (100%).

b) 2-[[1,3-Бензодіоксол-4-ілметилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (57мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і продукту, одержаного в прикладі 19, стадія (а) (0,10г).

MS (APCI) 388 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,66 (1H, шир.с), 7,82 (1H/з), 7,75 (1H, шир.д), 6,99 (1H, д), 6,80 (2H, м), 6,04 (2H, с), 4,82 (1H, т), 4,33 (3H, м), 3,41-3,55 (2H, м), 1,16 (3H, д).

Приклад 20

2-[[[2,4-Дифторфеніл]метилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

a) 2,4-Дифторбензолметантіол

Вказану в підзаголовку сполуку (0,35г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 6, стадія (с), з використанням 2,4-дифторбензилброміду (0,55г).

MS (EI) 160 (M+), 127(100%).

b) 2-[[[2,4-Дифторфеніл]метилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (77мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і продукту, одержаного в прикладі 20, стадія (а) (87мг).

MS (APCI) 380 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,70 (1H, шир.), 7,83 (1H, с), 7,67-7,76 (2H, м), 7,24 (1H, шир.т), 7,03 (1H, шир.т), 4,82 (1H, шир.), 4,30-4,37 (3H, м), 3,43-3,49 (2H, м), 1,15 (3H, шир.д).

Приклад 21

2-[[[3-Хлорфеніл]метилтіо]-4-[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (66мг) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с),

з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і 3-хлорбензолметантіолу (92мг).

MS (APCI) 378 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,70 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с), 7,74 (1H, шир.д), 7,55 (1H, с), 7,45 (1H, шир.д), 7,34 (2H, м), 4,81 (1H, шир.т), 4,31-4,43 (3H, м), 3,43-3,50 (2H, м), 1,15(3H, шир.д).

Приклад 22

4-[[[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(5-ізоксазолілметил)тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,038г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,10г), і 5-ізоксазолілметилмеркаптану (0,057г).

Т.пл. 191-194°C

MS (APCI) 335 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,71 (1H, шир.с), 8,47 (1H, с), 7,84 (1H, с), 7,80 (1H, д), 6,51 (1H, с), 4,81 (1H, т), 4,54 (2H, кв), 4,26 (1H, м), 3,44 (2H, м), 1,13 (3H, д).

Приклад 23

4-[[[2-Гідрокси-1-(гідроксиметилетил)аміно]-2-[(5-ізоксазолілметил)тіо]-7(8H)-птеридинон

а) 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]сульфоніл-4-[[[2-гідрокси-1-гідроксиметилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

2-[[[2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-гідроксиметилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон (2,25г)

перемішували в ацетонітрілі (750мл) і воді (750мл) з оксоном (22,5г) протягом 18год. Ацетонітрil видаляли у вакуумі, після чого залишалася водна суспензія. Суміш екстрагували в етилацетат. Об'єднані екстракти промивали насиченим розчином хлориду натрію, висушували (MgSO₄), а розчинник видаляли у вакуумі з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки (1,92г).

MS (APCI) 428 (M+H) (100%).

б) 4-[[[2-Гідрокси-1-(гідроксиметилетил)аміно]-2-[(5-ізоксазолілметил)тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,03г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 23, стадія (а) (0,20г), і 5-ізоксазолілметилмеркаптану (0,1г).

Т.пл. 199-203°C

MS (APCI) 351 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 8,47 (1H, с), 7,86 (1H, с), 7,54 (1H, д), 6,55 (1H, с), 4,80 (2H, т), 4,56 (2H, с), 4,22 (1H, м), 3,55 (4H, м).

Приклад 24

4-[[[(1R)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[[[5-метил-2-фураніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,058г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і 5-метил-2-фуранілметилмеркаптану (0,15г, чистота 80%).

Т.пл. 197-199°C

MS (APCI) 348 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,65 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с), 7,74 (1H, д), 6,27 (1H, д), 5,96 (1H, д), 4,83 (1H, т), 4,37 (2H, с), 4,32 (1H, м), 3,47 (2H, м), 2,22 (3H, с), 1,17 (3H, д).

Приклад 25

2-[[[2-Фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,089г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і 2-фторбензилмеркаптану (0,083г).

Т.пл. 203-205°C

MS (APCI) 362 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,69 (1H, шир.с), 7,83 (1H, с), 7,75 (1H, д), 7,64 (1H, м), 7,32 (1H, м), 7,20 (1H, м), 7,14 (1H, м), 4,82 (1H, т), 4,41 (2H, кв), 4,31 (1H, м), 3,47 (2H, м), 1,15 (3H, д).

Приклад 26

4-[[[(1H)-2-Гідрокси-1-метилетил]аміно]-2-[(2-тієніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,076г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і 2-тієнілметилмеркаптану (0,050г).

Т.пл. 209-212°C

MS (APCI) 350 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,66 (1H, шир.с), 7,83 (1H, с), 7,77 (1H, д), 7,37 (1H, д), 7,12 (1H, д), 6,93 (1H, дд), 4,82 (1H, т), 4,62 (2H, кв), 4,36 (1H, м), 3,46 (2H, м), 1,17 (3H, д).

Приклад 27

2-[[[2-Фторфеніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметилетил)аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,088г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 23, стадія (а) (0,21г), і 2-фторбензилмеркаптану (0,83г).

Т.пл. 206-208°C

MS (APCI) 378 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,67 (1H, шир.с), 7,84 (1H, с), 7,66 (1H, т), 7,47 (1H, д), 7,32 (1H, м), 7,16 (2H, м), 4,80 (2H, т), 4,41 (2H, с), 4,25 (1H, м), 3,57 (4H, м).

Приклад 28

4-[[[2-Гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-2-[(2-тієнілметил)тіо]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,075г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 23, стадія (а) (0,21г), і 2-тієнілметилмеркаптану (0,05г).

Т.пл. 220-223°C

MS (APCI) 366 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,67 (1H, шир.с), 7,85 (1H, с), 7,49 (1H, д), 7,38 (1H, д), 7,15 (1H, д), 6,93 (1H, дд), 4,81 (2H, т), 4,64 (2H, с), 4,28 (1H, м), 3,59 (4H, м).

Приклад 29

2-[[[2-Фтор-5-метилфеніл)метил]тіо]-4-[[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) Ацетат 2-фтор-5-метилбензолметантіолу

Діізопропілазодикарбоксилат (2,68мл) додавали до розчину трифенілфосфіну (3,57г) в безводному ТГФ (30мл) при 0°C. Суміш перемішували протягом 1год. Краплями протягом 40хв. додавали розчин 2-фтор-5-метилбензолметанолу (0,96мл) в безводному ТГФ (10мл). Суміш перемішували протягом 1год., потім залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом ще 3год. Розчинник випаровували, а залишок суспендували в ефірі і фільтрували. Фільтрат випаровували і очищали колонковою хроматографією з елюванням 3% етилацетатом в ізогексані з одержанням вказаної в підзаголовку сполуки у вигляді масла (1,23г).

GC/MS 100% (EI) 198 (M+), 123 (100%).

б) 2-Фтор-5-метилбензилметантіол

Ацетат 2-фтор-5-метилбензолметантіолу (1,2г) перемішували в метанолі, заздалегідь насиченому аміаком (10мл), при кімнатній температурі протягом 30хв. Розчинник випаровували, а залишок розподіляли між ефіром і водою. Шари розділяли і воду екстрагували ефіром. Об'єднаний ефірний шар промивали водою, висушували і випаровували, після чого залишалося масло (0,9г).

GC/MS 971 (EI) 156 (M+), 123 (100%).

с) 2-[[[2-Фтор-5-метилфеніл)метил]тіо]-4-[[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,093г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 13, стадія (с), з використанням продукту, одержаного в прикладі 13, стадія (а) (0,20г), і продукту, одержаного в прикладі 29, стадія (б).

Т.пл. 202-204°C

MS (APCI) 376 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,68 (1H, шир.с), 7,82 (1H, с), 7,74 (1H, д), 7,41 (1H, д), 7,07 (2H, м), 4,83 (1H, т), 4,33 (3H, м), 3,49 (2H, м), 2,25 (3H, с), 1,17 (3H, д).

Приклад 30

2-[[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

а) 4-(1-Метилетокси)-2-[[[3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-7(8H)-птеридинон

6-[[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-2-[[[3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4,5-піримідиндіамін (7,12г) додавали до розчину метоксиду натрію, одержаного з натрію (0,62г) і метанолу (150мл). Додавали етилглюксалат (6,5мл, 50% в толуолі), і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30хв. Розчинник випаровували і залишок повторно розчиняли в 2-пропанолі. Додавали натрій (1,1г) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 30хв. Розчинник випаровували, а залишок вміщували у воду і підкисляли розбавленою хлористоводневою кислотою. Суміш екстрагували дихлорметаном і екстракти промивали водою, потім висушували (MgSO₄) і випаровували. Після очищення флеш-хроматографією з елюванням 10% етилацетатом в дихлорметані одержували вказану в підзаголовку сполуку у вигляді твердої речовини (2,64г).

Т.пл. 205-206°C.

MS (APCI) 415 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 13,03 (1H, с), 8,06 (1H, т), 7,97 (1H, с), 7,70 (1H, т), 7,38 (1H, т), 5,38 (1H, м), 4,53 (2H, с), 1,31 (6H, д).

б) 2-[[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[[[1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Продукт, одержаний в прикладі 30, стадія (а) (0,3г), і D-аланінол (0,6мл) під впливом ультразвуку утворює пасту з N-метилімідазолом (1мл). Вказану пасту нагрівали в мікрохвильовій установці потужністю 300W при 160°C протягом 25хв. Розчинник видаляли відгоном з колби в колбу, а залишок очищали ВЕРХ із зверненою фазою з одержанням вказаної в заголовку сполуки (0,52г).

Т.пл. 217-219°C

MS (APCI) 430 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 8,03 (1H, т), 7,83 (1H, с), 7,76 (1H, д), 7,68 (1H, т), 7,35 (1H, т), 4,82 (1H, т), 4,47 (2H, кв), 4,26 (1H, м), 3,45 (2H, м), 1,12 (3H, д).

Приклад 31

2-[[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)етил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,049г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 30, стадія (б), з використанням продукту, одержаного в прикладі 30, стадія (а) (0,30г), і 2-амінопропан-1,3-діолу (0,66г).

Т.пл. 244-245°C

MS (APCI) 446 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,76 (1H, с), 8,06 (1H, т), 7,85 (1H, с), 7,68 (1H, т), 7,52 (1H, д), 7,35 (1H, т), 4,81 (2H, т), 4,47 (2H, с), 4,23 (1H, м), 3,55 (4H, м).

Приклад 32

2-[[[2-Фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-4-[[[2-гідроксietил]аміно]-7(8H)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,072г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 30, стадія (б), з використанням продукту, одержаного в прикладі 30, стадія (а) (0,30г), і етаноламіну (0,5мл).

Т.пл. 221-222°C

MS (APCI) 416 (M+H, 100%про).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 12,73 (1H, с), 8,08 (1H, м), 7,03 (1H, т), 7,85 (1H, с), 7,68 (1H, т), 7,36 (1H, т), 4,78 (1H, т), 4,47 (2H, с), 3,52 (4H, м).

Приклад 33

4-[(2-Аміноетил)аміно]-2-[(2-фтор-3-(трифторметил)феніл)метил]тіо]-7(8Н)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку (0,054г) одержували за допомогою способу, описаного в прикладі 30, стадія (b), з використанням продукту, одержаного в прикладі 30, стадія (a) (0,30г), і етилендіаміну (0,5мл). Вказаний продукт очищали кристалізацією з метанолу.

MS (APCI) 415 (M+H, 100%).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 8,01 (1H, т), 7,91 (1H, шир.с), 7,67 (1H, м), 7,58 (1H, шир.с), 7,52 (1H, шир.с), 7,35 (1H, т), 7,17 (1H, шир.с), 4,45 (2H, с), 3,42 (2H, т), 3,15 (2H, шир.с), 2,75 (8H, м).

Приклад 34

2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(2-гідрокси-1-(гідроксиметил)-1-метилетил)аміно]-7(8Н)-птеридинон

Продукт, одержаний в прикладі 2, стадія (e) (400мг), розчиняли в N-метилпіролідіноні (15мл) і додавали основу Ханіса (0,36мл), після чого додавали 2-аміно-2-метил-1,3-пропандіол (0,273г). Суміш перемішували при 110°C протягом 17 годин. Одержану суміш виливали у воду і залишали стояти протягом ночі, щоб дозволити твердій речовині випасти в осад. Вказану тверду речовину відфільтровували, потім очищали препаративною ВЕРХ із зверненою фазою на Symmetry C-8®, з використанням ацетонітрилу від 10 до 95% у 0,1% водному ацетаті амонію з витратою 20мл/хв. протягом 10хв., з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді голчатих кристалів не зовсім білого кольору (0,113г).

MS: (APCI) (+ve) 410 (M+H)

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,30 (3H, с), 3,54-3,58 (2H, м), 3,63-3,67 (2H, м), 4,45 (2H, с), 4,98-5,01 (2H, т), 7,13 (1H, с), 7,15-7,19 (1H, м), 7,31-7,36 (1H, м), 7,45-7,49 (1H, т), 7,84 (1H, с), 12,74 (1H, шир.с).

Приклад 35

2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-етилетил]аміно]-6-метил-7(8Н)-птеридинон

а) 4-Аміно-2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-6-метил-7(8Н)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 2, стадія (b) (2г), і триетилфосфонопропіонату (3,2г) з використанням способу прикладу 3, стадія (a).

MS: APCI (+ve) 336 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,33 (с, 3H), 4,40 (с, 2H), 7,09-7,58 (м, 3H), 12,56 (шир.с, 1H).

б) 4-Бром-2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-6-метил-7(8Н)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 35, стадія (a) (1,5г), і бромоформу (30мл) з використанням способу прикладу 3, стадія (b).

MS: APCI (+ve) 440 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 2,39 (с, 3H), 4,52 (с, 2H), 7,11-7,55 (м, 3H), 13,1 (шир.с, 1H).

с) 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-6-метил-7(8Н)-птеридинон

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 35, стадія (b) (200мг), і D-аланінолу (120мкл), з використанням способу прикладу 2, стадія (f).

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,12 (д, 3H), 2,34 (с, 3H), 3,45 (м, 2H), 4,24-4,33 (м, 1H), 4,43 (с, 2H), 4,85 (шир.с, 1H), 7,10-7,49 (м, 3H), 12,58 (с, 1H).

Приклад 36

Етиловий ефір 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно]-7-оксо-6-птеридинкарбонової кислоти

а) Етиловий ефір 4-аміно-2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-6-птеридинкарбонової кислоти

Продукт, одержаний в прикладі 2, стадія (b) (5г), розчиняли в діетилмалонаті (100мл) і нагрівали до 120°C протягом 10год. при перемішуванні. Реакційну суміш залишали охолоджуватися і тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і висушували в сушильному шафі при 50°C з одержанням продукту у вигляді твердої речовини жовтого кольору (3,2г).

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,29-1,33 (т, 3H), 4,28-4,35 (кв, 2H), 4,42 (с, 2H), 7,11-7,59 (м, 3H), 7,88 (шир.с, 1H), 8,08 (шир.с, 1H), 13,05 (с, 1H).

б) Етиловий ефір 4-бром-2-[(2,3-дифторфетл)метил]тіо]-7,8-дигідро-7-оксо-6-птеридинкарбонової кислоти

Вказану в підзаголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 36, стадія (a) (2г), і бромоформу (40мл) з використанням способу прикладу 3, стадія (b).

MS: APCI (+ve) 458 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,31 (т, 3H), 4,40 (кв, 2H), 4,52 (с, 2H), 7,13-7,55 (м, 3H), 13,05 (с, 1H).

с) Етиловий ефір 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-7,8-дигідро-4-[(1R)-2-гвдрокси-1-метилетил]аміно]-7-оксо-6-птеридинкарбонової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 36, стадія (b) (300мг), і D-аланінолу (180мкл), з використанням способу прикладу 2, стадія (f).

MS: APCI (+ve) 451 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,12 (д, 3H), 1,29 (т, 3H), 3,41-3,53 (м, 2H), 4,22-4,32 (м, 3H), 4,51 (с, 2H), 4,83-4,86 (т, 1H), 7,07-7,47 (м, 3H).

Приклад 37

2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо]-4-[(1R)-2-гідрокси-1-етилетил]аміно]-6-(трифторметил)-7(8Н)-птеридинон

а) 4-Аміно-2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-6-(трифторметил)-7(8Н)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 2, стадія (c) (5г), і трифторпірувату (10мл) з використанням способу прикладу 2, стадія (d).

MS: APCI (+ve) 390 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 4,32 (с, 2H), 7,10-7,70 (м, 3H), 7,92-8,23 (2 шир.с, 2H), 13,23 (шир.с, 1H).

б) 4-Бром-2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо]-6-(трифторметил)-7(8Н)-птеридинон

Вказану в підзаголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 37, стадія (а) (1,5г), і бромформу (30мл) з використанням способу прикладу 3, стадія (b).

MS: APCI (+ve) 454 (M+1).

с) 2-[(2,3-Дифторфеніл)метил]тіо-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно-6-(гріфторметил)-7(8H)-птеридион

Вказану в заголовку сполуку одержували з продукту, одержаного в прикладі 37, стадія (b) (150мг), і D-аланінолу (100мкл) з використанням способу прикладу 2, стадія (f).

MS: APCI (+ve) 448 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 1,15 (д, 3H), 3,50 (м, 2H), 4,37 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 4,89 (т, 1H), 7,12-7,49 (м, 3H), 7,79 (д, 1H), 13,25 (шир.с, 1H).

Приклад 38

Натрієва сіль 2-[(2,3-дифторфеніл)метил]тіо-4-[(1R)-2-гідрокси-1-метилетил]аміно-7(8H)-птеридинону

Продукт, одержаний в прикладі 2, стадія (f), суспендували у воді, що містить один еквівалент гідроксиду натрію, після чого додавали малу аліквоту тетрагідрофурану і метанолу для полегшення розчинення. Одержаний розчин потім ліофілізували з одержанням вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

Т.пл. 255-260°C (розклад.)

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

¹H ЯМР: δ (ДМСО) 7,42 (1H, м), 7,37 (1H, с), 7,31 (1H, м), 7,13 (1H, м), 6,89 (1H, д), 4,79 (1H, т), 4,40 (2H, с), 4,15 (1H, м), 3,45 (2H, м), 1,12 (3H, д).

Приклади 39-72

Сполуки прикладів 39-72 одержували нагріванням продукту, одержаного в прикладі 2, стадія (e) (2,5x10⁻⁶ моль) з відповідним аміном (2 еквіваленти) і N-етилдіізопропіламіном (6 еквівалентів) в N-метилпіролідіноні (0,25мл) в герметично закупореній посудині при 100°C протягом 1 години.

Приклад 39

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-(етиламіно)-7(8H)-птеридион

MS: (APCI) (+ve) 350 (M+1).

Приклад 40

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-(ізопропіламіно)-7(8H)-птеридион

MS: (APCI) (+ve) 364 (M+1).

Приклад 41

(+/-)-4-(втор-Бутиламіно)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 378 (M+1).

Приклад 42

2-[(2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл)аміно]ацетамід

MS: APCI (+ve) 379 (M+1).

Приклад 43

(+/-)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідроксипропіл)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 44

(S)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 45

(+/-)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідрокси-1-метилетил)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 46

(R)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідроксипропіл)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 47

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(3-гідроксипропіл)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 48

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідроксietил)(метил)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 380 (M+1).

Приклад 49

3-[(2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл)(метил)аміно]пропаннітрил

MS: APCI (+ve) 389 (M+1).

Приклад 50

(R)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 51

{S}-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 52

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(4-гідроксибутил)аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 53

(+/-)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8H)-птеридион

MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 54

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідрокси-1,1-диметилетил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 55

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[етил(2-гідроксіетил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 394 (M+1).

Приклад 56

(+/-)-4-[(3-Аміно-2-гідроксипропіл)аміно]-2-[(2,3-дифторбензил)тіо]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 395 (M+1).

Приклад 57

(+/-)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(1,3-диметилбутил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 406 (M+1).

Приклад 58

(1R,2R)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2-гідроксициклопентил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 406 (M+1).

Приклад 59

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(5-гідроксипентил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 408 (M+1).

Приклад 60

(+/-)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(1-(гідроксиметил)бутил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 408 (M+1).

Приклад 61

(+/-)-Метил 2-({2-[(2,3-дифторбензил)тіо]-7-оксо-7,8-дигідро-4-птеридиніл)аміно)пропаноат
MS: APCI (+ve) 408 (M+1).

Приклад 62

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(3-гідрокси-2,2-диметилпропіл)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 408 (M+1).

Приклад 63

(1R,2R)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[2-гідрокси-1-(гідроксиметил)пропіл]аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 410 (M+1).

Приклад 64

4-[біс(2-Гідроксіетил)аміно]-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 410 (M+1).

Приклад 65

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[2-(2-гідроксіетокси)етил]аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 410 (M+1).

Приклад 66

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(2,2-диметоксіетил)аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 410 (M+1).

Приклад 67

4-[[2-(Діетиламіно)етил]аміно]-2-[(2,3-дифторбензил)тіо]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 421 (M+1).

Приклад 68

(S)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[1-(гідроксиметил)-2,2-диметилпропіл]аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 422 (M+1).

Приклад 69

(R)-2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[1-(гідроксиметил)-3-метилбутил]аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 422 (M+1).

Приклад 70

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[(6-(гідроксигексил)аміно)-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 422 (M+1).

Приклад 71

2-[(2,3-Дифторбензил)тіо]-4-[[3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно]-7(8Н)-птеридион
MS: APCI (+ve) 436 (M+1).

Приклад 72

(S)-Етил 2-({2-[(2,3-дифторбензил)тіо]-7-оксо-7,8-Дигідро-4-птеридитл}аміно)-3-гідроксипропаноат
MS: APCI (+ve) 438 (M+1).

Фармакологічні дані

Аналіз зв'язування ліганду

[¹²⁵I]IL-8 (людський, рекомбінантний) придбавший у компанії Amersham, U.K., зі специфічною активністю 2000 Кі/ммоль. Всі інші реагенти були кваліфікації «чистий для аналізу». Високі рівні hCXCR2 експресували в клітині HEK 293 (клітини нирки людського ембріона 293 ECACC №85120602) (Lee et al. (1992) J. Biol. Chem. 267 стор.16283-16291). кДНК hCXCR2 ампліфікували і клонували з мРНК нейтрофілів людини. ДНК клонували в PCRScrip (Stratagene) і клони ідентифікували з використанням ДНК. Кодуючу послідовність субклонували в еукаріотичний вектор експресії RcCMV (Invitrogen). Плазмідну ДНК одержували з використанням Qiagen Megarper 2500 і трансфектували в клітини HEK 293 з використанням реагенту ліпофектаміну (Gibco BRL). Клітини клону з найбільш високою експресією збирали у фізіологічний розчин з фосфатним буфером, що містить 0,2% (мас/об.) етилендіамінтетраоцтової кислоти (EDTA), і центрифугували (200g, 5хв.). Клітинний осад ресуспендували в крижаному гомогенізаційному буфері [10мМ HEPES (pH 7,4), 1мМ дитіотреїтол, 1мМ EDTA і ряд інгібіторів протеаз (1мМ фенілметилсульфонілфторид, 2мкг/мл інгібітору трипсину з соєвих бобів, 3мМ бензамідин, 0,5мкг/мл лейпептину і 100мкг/мл бацитрацину)] і клітини залишали набухати протягом 10

хвилин. Клітинний препарат руйнували за допомогою скляної ступи/м'яла, що втримується в руці гомогенізатора PTFE, а клітинні мембрани збирали центрифугуванням (45 хвилин, 100000д, 4°C). Мембранний препарат зберігали при -70°C в гомогенізаційному буфері з додаванням сольового розчину Tyrode (137mM NaCl, 2,7mM KCl, 0,4mM NaH₂PO₄), 0,1% (мас./об.) желатину і 10% (об./об.) гліцерину.

Всі аналізи виконували на 96-ямкових фільтраційних планшетах Multiscreen 0,45мкм (Millipore, U.K.). Кожний аналіз містив ~50пМ [¹²⁵I]IL-8 і мембрани (еквівалентні ~200000 клітин) в буфері для аналізу [сольовий розчин Tyrode з 10mM HEPES (pH 7,4), 1,8mM CaCl₂, 1mM MgCl₂, 0,125мг/мл бацитрацину і 0,1% (мас./об.) желатину]. Крім цього, сполуки формули (I), згідно з прикладами, заздалегідь розчиняли в ДМСО і додавали для одержання кінцевої концентрації 1% (об./об.) ДМСО. Аналіз починали з додавання мембран і через 1,5 години при кімнатній температурі мембрани збирали фільтруванням з використанням вакуумного фільтраційного пристрою Millipore Multiscreen і двічі промивали буфером для аналізу (без бацитрацину). З планшетного вузла Multiscreen видаляли задні пластини, фільтри висушували при кімнатній температурі, виштовхували поршнем, а потім лічили на γ-лічильнику Cobra.

Сполуки формули (I), згідно з прикладами, як було встановлено, мали величини IC₅₀ менше (<) 10мкМ.

Аналіз мобілізації внутрішньоклітинного кальцію

Одержували препарат нейтрофілів людини з обробленої EDTA периферичної крові, як було описано раніше (Baly et al. (1997) *Methods in Enzymology* 287, стор.70-72), в буфері для зберігання [сольовий розчин Tyrode (137mM NaCl, 2,7mM KCl, 0,4mM NaH₂PO₄) з 5,7mM глюкозою і 10mM HEPES (pH 7,4)].

Хеомкін GROα (людський, рекомбінантний) придбавали в компанії R&D Systems (Abingdon, U.K.). Всі інші реагенти були кваліфікації «чистий для аналізу». Зміни вмісту внутрішньоклітинного вільного кальцію визначали флуорометрично, шляхом навантаження нейтрофілів чутливою до кальцію флуоресцентною фарбою, fluo-3, як було описано раніше (Merrit et al. (1990) *Biochem. J.* 269, стор.513-519). Клітини навантажували протягом 1 години при 37°C в навантажувальному буфері (буфер для зберігання з 0,1% (мас./об.) желатину), що містить 5мкМ АМ ефіру fluo-3, промивали навантажувальним буфером, а потім ресуспендували в сольовому розчині Tyrode з 5,7mM глюкози, 0,1% (мас./об.) альбуміну бичачої сироватки (BSA), 1,8 mM CaCl₂ і 1mM MgCl₂. Клітини піпеткою переносили в 96-ямкові мікротитраційні планшети з чорними стінками і прозорим дном (Costar, Boston, USA) і центрифугували (200g, 5 хвилин, кімнатна температура).

Сполуку формули (I), згідно з прикладами, заздалегідь розчиняли в ДМСО і додавали для одержання кінцевої концентрації 0,1% (об./об.) ДМСО. Аналізи починали з додавання GROα в концентрації A₅₀ і спостерігали скороминуще підвищення флуоресценції fluo-3 (λ_{Ex}=490nm і λ_{Em}=520nm) з використанням FLIPR (Fluorometric Imaging Plate Reader, Molecular Devices, Sunnyvale, USA).

Сполуки формули (I), згідно з прикладами, були вивчені, і було встановлено, що вони є антагоністами рецепторів CXCR2 в нейтрофілах людини.