



УКРАЇНА

(19) UA (11) 87835 (13) C2

(51) МПК

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) 8-[3-АМІНОПІПЕРИДИН-1-ІЛ]КСАНТИНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ DPP-IV

1

2

(21) а200609881

(22) 12.02.2005

(24) 25.08.2009

(86) PCT/EP2005/001427, 12.02.2005

(31) DE 10 2004 008 112.3

(32) 18.02.2004

(33) DE

(31) DE 10 2004 012 921.5

(32) 17.03.2004

(33) DE

(31) DE 10 2004 032 263.5

(32) 03.07.2004

(33) DE

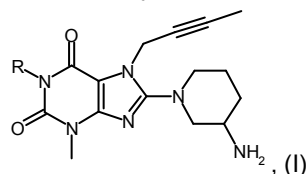
(46) 25.08.2009, Бюл.№ 16, 2009 р.

(72) ХИММЕЛЬСБАХ ФРАНК, DE, ЛАНГКОПФ ЕЛЬ-  
КЕ, DE, ЕКХАРДТ МАТТИАС, DE, ТАДАЙОН МО-  
ХАММЕД, GB/DE, ТОМАС ЛЕО, DE(73) БЬОРИНГЕР ІНГЕЛЬХАЙМ ІНТЕРНАЦІОНАЛЬ  
ГМБХ, DE

(56) WO 02/068420 A, 06.09.2002

WO 2004/018468 A, 04.03.2004

(57) 1. Сполука загальної формули



у якій

R означає бензильну, 2-фторбензильну, 3-фторбензильну, 4-фторбензильну, 2,6-дифторбензильну, 3,4-дифторбензильну, 2-хлорбензильну, 3-хлорбензильну або 4-хлорбензильну групу, 2-трифторметилбензильну, 3-трифторметилбензильну або 4-трифторметилбензильну групу, 3-трифторметоксибензильну або 4-трифторметоксибензильну групу, 2-ціанобензильну, 3-ціанобензильну або 4-ціанобензильну групу, 2,6-диціанобензильну, 3,4-диціанобензильну, 3,5-диціанобензильну, 2-трифторметил-4-ціанобензильну, 3-нітро-4-ціанобензильну, 2-ціано-3-метоксибензильну, 2-

ціано-4-метоксибензильну, 2-ціано-5-метоксибензильну, 2-ціано-4-фторбензильну, 2-ціано-5-фторбензильну, 2-ціано-6-фторбензильну, 3-ціано-4-фторбензильну, 4-ціано-3-фторбензильну, 2-фтор-4-ціанобензильну, 2-ціано-3-хлорбензильну, 2-хлор-4-ціанобензильну або 2-ціано-4-бромбензильну групу, 2-метоксибензильну, 3-метоксибензильну, 4-метоксибензильну, 2-фтор-3-метоксибензильну, 2-фтор-4-метоксибензильну, 2-фтор-5-метоксибензильну, 3-фтор-4-метоксибензильну, 3,4-диметоксибензильну, 3,5-диметоксибензильну або 3,4-диметокси-6-фторбензильну групу, (бензо[1,3]діоксол-5-іл)метильну групу, [(4-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)метильну групу, 2-(3-циклопропілоксибензил)-2-оксоетильну, 2-(3-циклопропілметоксибензил)-2-оксоетильну або 2-(3-циклобутилоксибензил)-2-оксоетильну групу, 2-оксо-2-[2-(піридин-3-іл)феніл]етильну або 2-оксо-2-[2-(піридин-4-іл)феніл]етильну групу, (3-ціаноафталін-1-іл)метильну, (1,4-диціаноафталін-2-іл)метильну або (2,4-диметоксинафталін-1-іл)метильну групу, (фуран-2-іл)метильну, (фуран-3-іл)метильну, (5-бромфуран-2-іл)метильну, (5-метилфуран-2-іл)метильну, (5-ціанофуран-2-іл)метильну або (5-метоксикарбонілфуран-2-іл)метильну групу, (піридин-2-іл)метильну, (6-фторпіридин-2-іл)метильну або (5-метоксипіридин-2-іл)метильну групу, (3-ціанопіридин-2-іл)метильну, (6-ціанопіридин-2-іл)метильну, (5-ціанопіридин-2-іл)метильну, (4-ціанопіридин-2-іл)метильну, (4-ціанопіридин-3-іл)метильну, (3-ціанопіридин-4-іл)метильну, (2-ціанопіридин-3-іл)метильну, (2-ціанопіридин-4-іл)метильну, (5-ціанопіридин-3-іл)метильну, (6-ціанопіридин-3-іл)метильну або (5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл)метильну групу, (6-фенілпіридин-2-іл)метильну або ([2,2']біпіридиніл-6-іл)метильну групу, (піримідин-2-іл)метильну, (4-метилпіримідин-2-іл)метильну або (4,6-диметилпіримідин-2-іл)метильну групу, (2-фенілпіримідин-4-іл)метильну або (4-фенілпіримідин-2-іл)метильну групу,

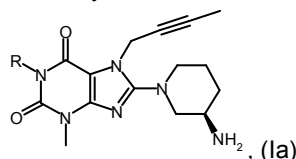
(13) C2

(11) 87835

(19) UA

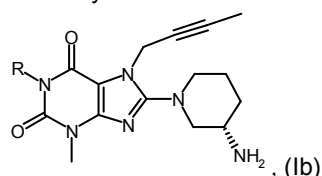
(1-метил-1H-бензотриазол-5-іл)метильну групу, (6-фторхінолін-2-іл)метильну, (7-фторхінолін-2-іл)метильну, (2-метилхінолін-4-іл)метильну, (3-ціанохінолін-2-іл)метильну, (3-ціано-4-метилхінолін-2-іл)метильну, (4-ціанохінолін-2-іл)метильну, (5-ціанохінолін-2-іл)метильну, (8-ціанохінолін-2-іл)метильну, (6-амінохінолін-2-іл)метильну, (8-амінохінолін-2-іл)метильну, (4-метоксихінолін-2-іл)метильну, (6-метоксихінолін-2-іл)метильну, (6,7-диметоксихінолін-2-іл)метильну або (8-ціанохінолін-7-іл)метильну групу, (1-ціаноізохінолін-3-іл)метильну, (4-ціаноізохінолін-1-іл)метильну, (4-ціаноізохінолін-3-іл)метильну або [(4-(піридин-2-іл)ізохінолін-1-іл)метильну групу, (хіназолін-6-іл)метильну, (хіназолін-7-іл)метильну, (2-метилхіназолін-4-іл)метильну, (4,5-диметилхіназолін-2-іл)метильну, (4-етилхіназолін-2-іл)метильну, (4-циклопропілхіназолін-2-іл)метильну, (2-фенілхіназолін-4-іл)метильну, (4-ціанохіназолін-2-іл)метильну, (4-феніламінохіназолін-2-іл)метильну або (4-бензиламінохіназолін-2-іл)метильну групу, (хіноксалін-5-іл)метильну, (хіноксалін-6-іл)метильну або (2,3-диметилхіноксалін-6-іл)метильну групу або [(1,5)нафтиридин-3-іл)метильну групу, її таутомери, енантіомери, діастереомери, їх суміші і їх солі.

## 2. Сполука за п.1 загальної формули



у якій R має вказані в п.1 значення, а також її таутомери й солі.

## 3. Сполука за п.1 загальної формули



у якій R має вказані в п.1 значення, а також її таутомери й солі.

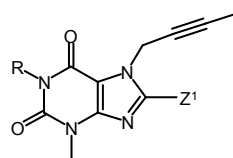
## 4. Сполука за п.1 у вигляді фізіологічно прийнятної солі з неорганічними або органічними кислотами.

## 5. Лікарський засіб, який містить сполуку за будь-яким з пп.1-4 і необов'язково один або декілька інертних носіїв та/або розріджувачів.

## 6. Застосування сполуки за будь-яким з пп.1-4 для одержання лікарського засобу, придатного для лікування цукрового діабету типу I і типу II, артриту, ожиріння, відторгнення алотрансплантата й викликаного кальцитоніном остеопорозу.

## 7. Спосіб одержання лікарського засобу за п.5, який відрізняється тим, що сполуку за будь-яким з пп.1-4 нехімічним шляхом об'єднують із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами.

## 8. Спосіб одержання сполук загальної формули I за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що а) сполуку загальної формули

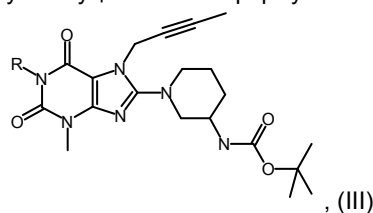


, (II)

у якій R має вказані в п.1 значення, а  $Z^1$  означає групу, яка випускається, таку як атом галогену, заміщена гідроксигрупа, меркаптогрупа, сульфінільна група, сульфонільна група або сульфонілоксигрупа,

піддають взаємодії з 3-амінопіридином, його енантіомерами або його солями, потім при необхідності відщеплюють захисну групу, яка використовувалася під час реакції, отримані таким шляхом сполуки загальної формули I розділяють на їх енантіомери та/або діастереомери та/або отримані сполуки формули I переводять у їх солі, насамперед для їх фармацевтичного застосування, переводять у їх фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами.

## 9. Спосіб одержання сполуки загальної формули I за будь-яким з пп.1-4, який відрізняється тим, що у сполуці загальної формули

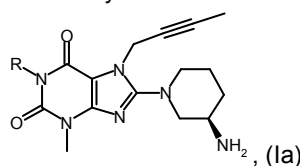


, (III)

у якій R має вказані в п.1 значення,

видаляють захисну групу, отримані таким шляхом сполуки загальної формули I розділяють на їх енантіомери та/або діастереомери та/або отримані сполуки формули I переводять у їх солі, насамперед для їх фармацевтичного застосування переводять у їх фізіологічно прийнятні солі з неорганічними або органічними кислотами.

## 10. Сполука за п.1 загальної формули

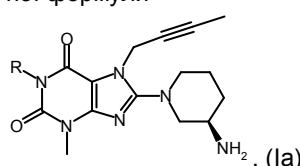


, (Ia)

у якій R означає (3-ціанопіридин-2-іл)метильну групу,

або її фізіологічно прийнятна сіль з неорганічною або органічною кислотою.

## 11. Лікарський засіб, який містить сполуку загальної формули

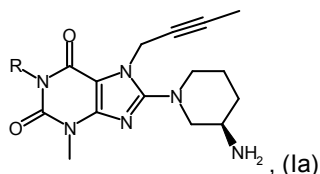


, (Ia)

у якій R означає (3-ціанопіридин-2-іл)метильну групу, або її фізіологічно прийнятну сіль з неорганічною або органічною кислотою і необов'язково

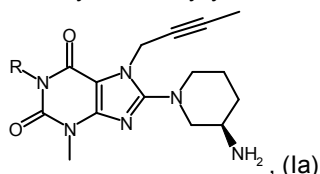
один або декілька інертних носіїв та/або розріджувачів.

12. Застосування сполуки загальної формули



у якій R означає (3-ціанопіридин-2-іл)метильну групу, або її фізіологічно прийнятної солі з неорганічною або органічною кислотою для одержання лікарського засобу, придатного для лікування цукрового діабету типу II або ожиріння.

13. Спосіб одержання лікарського засобу за п.11, який **відрізняється** тим, що нехімічним шляхом об'єднують сполуку загальної формули



у якій R означає (3-ціанопіридин-2-іл)метильну групу, або її фізіологічно прийнятну сіль з неорганічною або органічною кислотою із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами.

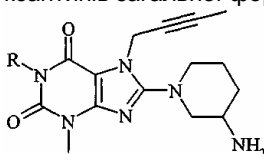
14. Сполука за п.1, яка являє собою 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин у формі її фізіологічно прийнятної солі з неорганічною або органічною кислотою.

15. Лікарський засіб, який містить сполуку 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин у формі її фізіологічно прийнятної солі з неорганічною або органічною кислотою із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами.

16. Застосування сполуки 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин у формі її фізіологічно прийнятної солі з неорганічною або органічною кислотою із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами для одержання лікарського засобу, придатного для лікування цукрового діабету типу II або ожиріння.

17. Спосіб одержання лікарського засобу за п.15, який **відрізняється** тим, що нехімічним шляхом об'єднують сполуку 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)-ксантин у формі її фізіологічно прийнятної солі з неорганічною або органічною кислотою із одним або декількома інертними носіями та/або розріджувачами.

Даний винахід стосується нових заміщених ксантинів загальної формули



(I)

їх таутомерів, енантіомерів, діастереомерів, їх сумішей й їх солей, насамперед їх фізіологічно сумісних солей з неорганічними або органічними кислотами, які мають цінні фармакологічні властивості, насамперед інгібуючу дію на активність такого ферменту, як дипептидилпептидаза-IV (DPP-IV), їх одержання, їх застосування для профілактики або лікування захворювань або станів, які взаємопов'язані з підвищеною активністю DPP-IV або які можна попередити або полегшити за рахунок зменшення активності DPP-IV, насамперед цукрового діабету типу I або типу II, лікарських засобів, які містять сполуку загальної формули (I) або її фізіологічно сумісну сіль, а також їх одержання.

Похідні ксантинів, які мають інгібуючу дію на DPP-IV, уже відомі з WO 02/068420, WO 02/02560, WO 03/004496, WO 03/024965, WO 04/018468, WO 04/048379, JP 2003300977 й EP 1338595.

У наведеній вище загальній формулі I

R означає бензильну, 2-фторбензильну, 3-фторбензильну, 4-фторбензильну, 2,6-дифторбензильну, 3,4-дифторбензильну, 2-

хлорбензильну, 3-хлорбензильну або 4-хлорбензильну групу, 2-трифторметилбензильну, 3-трифторметилбензильну або 4-трифторметилбензильну групу, 3-трифторметоксибензильну або 4-трифторметоксибензильну групу, 2-ціанобензильну, 3-ціанобензильну або 4-ціанобензильну групу, 2,6-диціанобензильну, 3,4-диціанобензильну, 3,5-диціанобензильну, 2-трифторметил-4-ціанобензильну, 3-нітро-4-ціанобензильну, 2-ціано-3-метоксибензильну, 2-ціано-4-метоксибензильну, 2-ціано-5-метоксибензильну, 2-ціано-4-фторбензильну, 2-ціано-5-фторбензильну, 2-ціано-6-фторбензильну, 3-ціано-4-фторбензильну, 4-ціано-3-фторбензильну, 2-фтор-4-ціанобензильну, 2-ціано-3-хлорбензильну, 2-хлор-4-ціанобензильну або 2-ціано-4-бромбензильну групу,

2-метоксибензильну, 3-метоксибензильну, 4-метоксибензильну, 2-фтор-3-метоксибензильну, 2-фтор-4-метоксибензильну, 2-фтор-5-метоксибензильну, 3-фтор-4-метоксибензильну, 3,4-диметоксибензильну, 3,5-диметоксибензильну або 3,4-диметокси-6-фторбензильну групу, (бензо[1,3]діоксол-5-іл)метильну групу, [(4-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)метильну групу,

2-(3-циклопропілоксибеніл)-2-оксоетильну, 2-(3-циклопропілметоксибеніл)-2-оксоетильну або 2-(3-циклобутилоксибеніл)-2-оксоетильну групу,

2-оксо-2-[2-(піридин-3-іл)феніл]етильну або 2-оксо-2-[2-(піридин-4-іл)феніл]етильну групу, (3-ціаноафталін-1-іл)метильну, (1,4-диціаноафталін-2-іл)метильну або (2,4-диметоксинафталін-1-іл)метильну групу, (фуран-2-іл)метильну, (фуран-3-іл)метильну, (5-бромфуран-2-іл)метильну, (5-метилфуран-2-іл)метильну, (5-ціанофуран-2-іл)метильну або (5-метоксикарбонілфуран-2-іл)метильну групу, (піридин-2-іл)метильну, (6-фторпіридин-2-іл)метильну або (5-метоксипіридин-2-іл)метильну групу,

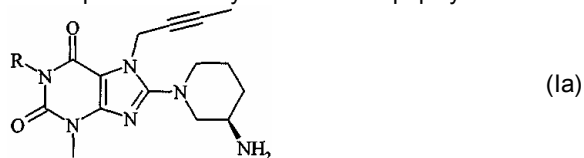
(3-ціанопіридин-2-іл)метильну, (6-ціанопіридин-2-іл)метильну, (5-ціанопіридин-2-іл)метильну, (4-ціанопіридин-2-іл)метильну, (4-ціанопіридин-3-іл)метильну, (3-ціанопіридин-4-іл)метильну, (2-ціанопіридин-3-іл)метильну, (2-ціанопіридин-4-іл)метильну, (5-ціанопіридин-3-іл)метильну, (6-ціанопіридин-3-іл)метильну або (5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл)метильну групу, (6-феніліпіридин-2-іл)метильну або [(2,2')біпіридиніл-6-іл)метильну групу, (піримідин-2-іл)метильну, (4-метилпіримідин-2-іл)метильну або (4,6-диметилпіримідин-2-іл)метильну групу, (2-феніліпіримідин-4-іл)метильну або (4-феніліпіримідин-2-іл)метильну групу, [(1-метил-1Н-бензотриазол-5-іл)метильну] групу,

(6-фторхінолін-2-іл)метильну, (7-фторхінолін-2-іл)метильну, (2-метилхінолін-4-іл)метильну, (3-ціанохінолін-2-іл)метильну, (3-ціано-4-метилхінолін-2-іл)метильну, (4-ціанохінолін-2-іл)метильну, (5-ціанохінолін-2-іл)метильну, (8-ціанохінолін-2-іл)метильну, (6-амінохінолін-2-іл)метильну, (8-амінохінолін-2-іл)метильну, (4-метоксихінолін-2-іл)метильну, (6-метоксихінолін-2-іл)метильну, (6,7-диметоксихінолін-2-іл)метильну або (8-ціанохінолін-7-іл)метильну групу,

(1-ціаноізохінолін-3-іл)метильну, (4-ціаноізохінолін-1-іл)метильну, (4-ціаноізохінолін-3-іл)метильну або [(4-(піридин-2-іл)ізохінолін-1-іл)метильну групу,

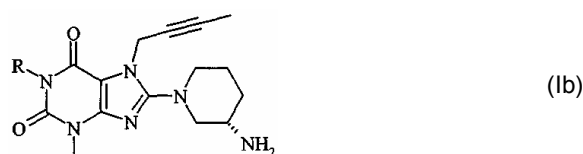
(хіназолін-6-іл)метильну, (хіназолін-7-іл)метильну, (2-метилхіназолін-4-іл)метильну, (4,5-диметилхіназолін-2-іл)метильну, (4-етилхіназолін-2-іл)метильну, (4-циклопропілхіназолін-2-іл)метильну, (2-фенілхіназолін-4-іл)метильну, (4-ціанохіназолін-2-іл)метильну, (4-феніламінохіназолін-2-іл)метильну або (4-бензиламінохіназолін-2-іл)метильну групу, (хіноксалін-5-іл)метильну, (хіноксалін-6-іл)метильну або (2,3-диметилхіноксалін-6-іл)метильну групу або [(1,5)нафтиридин-3-іл)метильну групу.

Переважають сполуки загальної формули



у якій R має вказані вище значення, а також їх таутомери й солі.

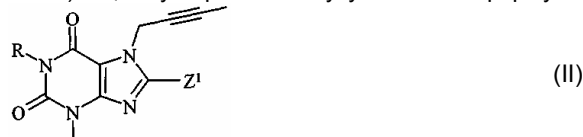
Так само переважають сполуки загальної формули



у якій R має вказані вище значення, а також їх таутомери й солі.

Сполуки загальної формули I одержують відповідно до винаходу відомими способами, наприклад, описаними нижче способами.

а) У цьому варіанті сполуку загальної формули

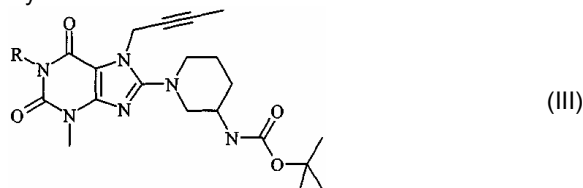


у якій R має вказані на початку опису значення, а Z<sup>1</sup> означає групу, яка вилучається, таку як атом галогену, заміщена гідрокси-, меркапто-, сульфінільна, сульфонільна або сульфонілоксигрупа, наприклад, атом хлору або бром, метансульфонільна або метансульфонілоксигрупа,

піддають взаємодії з 3-амінопіридином, його енантіомерами або його солями.

Описану вище взаємодію доцільно проводити в розчиннику, такому як ізопропанол, бутанол, тетрагідрофуран, діоксан, диметилформамід, диметилсульфоксид, монометалевий ефір етиленгліколю, діетиловий ефір етиленгліколю або сульфолан, необов'язково в присутності неорганічної основи, наприклад, карбонату натрію, карбонату калію або гідроксиду калію, третинної органічної основи, наприклад, триетиламіну, або в присутності N-етилдіізопропіламіну (основи Х'юніга), при цьому вказані органічні основи одночасно можуть також служити розчинником, і необов'язково у присутності каталізатора, наприклад, галогеніду лужного металу або каталізатора на основі паладію, при температурі від -20 до +180°C, переважно, однак, при температурі від -10 до +120°C. Разом з тим реакцію можна проводити й без розчинника або в надлишку 3-амінопіридину.

б) У цьому варіанті в сполуці загальної формули



у якій R має вказані на початку опису значення, видаляють захисну групу.

трет-Бутилоксикарбонільну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, або обробкою бромтриметилсиланом або йодтриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, етилацетат, діоксан, метанол, ізопропанол або діетиловий ефір, при температурі від 0 до 80°C.

При проведенні описаних вище реакцій присутні за певних умов реакційноздатні групи, такі як аміно-, алкіламіно- або іміногрупи, можна захищати на час здійснення реакції звичайними захисни-

ми групами й знову відщеплювати їх після завершення реакції.

Як приклад захисної групи для аміно-, алкіламіно- або іміногрупи можна назвати формільну, ацетильну, трифторацетильну, етоксикарбонільну, трет-бутоксикарбонільну, бензилоксикарбонільну, бензильну, метоксибензильну або 2,4-диметоксибензильну групу, а для аміногрупи - додатково фталільну групу.

При необхідності наступне відщеплення виконувати за допомогою захисної групи можна здійснювати, наприклад, гідролітичним шляхом у водному розчиннику, наприклад, у воді, ізопропанолі/воді, оцтовій кислоті/воді, тетрагідрофурані/воді або діоксані/воді, у присутності кислоти, такої як трифтороцтова кислота, соляна кислота або сірчана кислота, або в присутності гідроксиду лужного металу, такого як гідроксид натрію або гідроксид калію, або апротонним шляхом, наприклад, у присутності йодтриметилсилану, при температурі від 0 до 120°C, переважно від 10 до 100°C.

Однак бензильну, метоксибензильну або бензилоксикарбонільну групу відщеплюють, наприклад, шляхом гідрогенолізу, зокрема під дією водню в присутності каталізатора, такого як паладій на вугіллі, у прийнятному розчиннику, такому як метанол, етанол, етилацетат або льодяна оцтова кислота, необов'язково з додаванням кислоти, такої як соляна кислота, при температурі від 0 до 100°C, але переважно при кімнатних температурах у межах від 20 до 60°C, і при тиску водню від 1 до 7 бар, переважно, однак, від 3 до 5 бар. 2,4-диметоксибензильну групу переважно, однак, відщеплювати у трифтороцтовій кислоті в присутності анізолу.

трет-Бутилоксикарбонільну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як трифтороцтова кислота або соляна кислота, або обробкою йодтриметилсиланом, необов'язково з використанням розчинника, такого як метиленхлорид, діоксан, етилацетат або діетиловий ефір.

Трифторацетильну групу переважно відщеплювати обробкою кислотою, такою як соляна кислота, необов'язково в присутності розчинника, такого як оцтова кислота, при температурі від 50 до 120°C, або обробкою ідким натрієм, необов'язково в присутності розчинника, такого як тетрагідрофуран, при температурі від 0 до 50°C.

Фталільну групу переважно відщеплювати у присутності гідразину або первинного аміну, такого як метиламін, етиламін, етанолумін або н-бутиламін, у розчиннику, такому як метанол, етанол, ізопропанол, толуол/вода або діоксан, при температурі від 20 до 50°C.

Крім того, отримані сполуки загальної формули I можна розділяти, як уже вказувалося на початку опису, на їх енантіомери та/або діастереомери. Так, наприклад, цис- /транс- суміші можна розділяти на їх окремі цис- і транс-ізомери, а сполуки принаймні з одним оптично активним атомом вуглецю можна розділяти на їх енантіомери.

Так, зокрема, отримані цис- і транс-суміші можна розділяти шляхом хроматографії на їх окремі цис- і транс-ізомери, отримані сполуки загальної формули I, які утворюються у вигляді рацематів,

можна розділяти за відомими методами (див. Allinger N.L. і Eliel E.X., "Topics in Stereochemistry", т.6, вид-во Wiley Interscience, 1971) на їх оптичні антиподи, а сполуки загальної формули I принаймні з 2 асиметричними атомами вуглецю можна на основі відмінностей їх фізико-хімічних властивостей розділяти за відомими методами, наприклад, хроматографією та/або фракціонованою кристалізацією, на їх діастереомери, які при їх утворенні в рацемічній формі надалі можна розділяти, як це описано вище, на енантіомери.

Розділення на енантіомери переважно здійснювати шляхом колонкового розділення на хіральних фазах або шляхом перекристалізації з оптично активного розчинника або взаємодією з оптично активною речовиною, яка утворює з рацемічною сполукою солі або похідні, такі як складні ефіри або амідри, насамперед з кислотами і їх активованими похідними або спиртами, і розділенням отриманої в результаті суміші діастереомерних солей або похідного, наприклад, на основі відмінностей у розчинності, при цьому із чистих діастереомерних солей або похідних можна вивільнити вільні антиподи впливом придатними для цієї мети засобами. Як приклад найбільш часто використовуваних у вищевказаних цілях оптично активних кислот можна назвати D- і L-форми винної або дибензоїлвинної кислоти, ди-О-п-толілвинної кислоти, яблучної кислоти, мигдалевої кислоти, камфорсульфонові кислоти, глутамінової кислоти, аспарагінової кислоти або хінної кислоти. Прикладом оптично активного спирту служить (+)-або (-)-ментол, а як приклад оптично активного ацильного фрагмента в амідах можна назвати (+)-або (-)-ментилоксикарбоніл.

Крім цього отримані сполуки формули I можна переводити в їх солі, насамперед для фармацевтичного застосування - у їх придатні фізіологічно сумісні солі з неорганічними або органічними кислотами. Як приклад придатних для цієї мети кислот можна назвати соляну кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, метансульфонову кислоту, фосфорну кислоту, фумарову кислоту, янтарну кислоту, молочну кислоту, лимонну кислоту, винну кислоту або малеїнову кислоту.

Використовувані як вихідні речовини сполуки загальних формул II й III або відомі з літератури, або їх одержують за відомими з літератури методами (див. приклади I-XXV).

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I й їх фізіологічно сумісної солі мають, як уже вказувалося вище, цінні фармакологічні властивості, насамперед інгібуючу дію на фермент DPP-IV.

Біологічні властивості нових сполук досліджували за описаною нижче методикою.

Здатність запропонованих у винаході сполук й їх відповідних солей пригнічувати активність DPP-IV можна продемонструвати експериментально з використанням як джерела DPP-IV екстракту людських клітин раку товстої кишки лінії Caco-2. Для диференціювання клітин з метою індукувати експресію DPP-IV використовували метод, описаний в Reiner й ін. у статті "Increased expression of intestinal cell line Caco-2", опублікованій в Proc.

Natl. Acad. Sci., т.90, 1993, стор.5757-5761. Клітинний екстракт одержували із солюбілізованих у буфері (10мМ трис-НСІ, 0,15М NaCl, апротинін у кількості, що відповідає 0,04 одиниць інгібування трипсину (OIT), 0,5% Nonidet-P40, рН8,0) клітин шляхом центрифугування при 35000g протягом 30хв. при 4°C (для видалення клітинного дебрису).

Нижче розглянута методика проведення дослідів з дослідження пригнічення активності DPP-IV.

У чорні титраційні мікропланшети вносили 50мкл розчину субстрату (амідо-4-трифторметилкумарину, кінцева концентрація 100мкМ). Далі за допомогою піпетки додавали 20мкл буфера для аналізу (кінцеві концентрації: 50мМ трис-НСІ з рН7,8, 50мМ NaCl, 1% ДМСО). Реакцію ініціювали додаванням 30мкл солюбілізованого білка із клітин лінії Сасо-2 (кінцева концентрація 0,14мкг білка на лунку). Аналізовані тестовані речовини звичайно додавали в попередньо розведеному в 20мкл вигляді, зменшуючи в цьому випадку на відповідну величину об'єм використаного буфера для аналізу. Реакцію проводили при кімнатній температурі при тривалості інкубації, що дорівнює 60хв. Після закінчення цього проміжку часу вимірювали інтенсивність флуоресценції в приладі типу Victor 1420 Multilabel Counter при довжині хвилі збудження 405нм і довжині хвилі випромінювання 535нм. "Холості" значення (відповідають активності, що дорівнює 0%) одержували в сумішах без білка із клітин лінії Сасо-2 (відсутній об'єм заповнювали додаванням відповідної кількості буфера для аналізу), а контрольні значення (відповідають активності, що дорівнює 100%) одержували в сумішах, до яких не додавали аналізовані речовини. Ступінь дії, яка проявляється кожною з тестованих речовин, виражену у вигляді значень інгібуючої концентрації IC<sub>50</sub>, розраховували на основі кривих залежності ефекту від дози, кожну з яких будували за 11 експериментальних точках. При цьому були отримані наступні результати:

Сполука (приклад №)	Інгібуюча дія на DPP-IV, IC <sub>50</sub> [нМ]
1	6
1(3)	6
1(4)	9
1(6)	2
1(7)	5
1(12)	2
1(21)	2
1(26)	2
1(30)	2
1(31)	3
1(38)	1
1(39)	2

Запропоновані у винаході сполуки мають хорошу переносимість, оскільки, наприклад, після перорального введення щурам сполуки із прикладу 1(30) у дозі 10мг/кг не спостерігалось ніяких змін у поведінці тварин.

Запропоновані у винаході сполуки загальної формули I й їх відповідні фармацевтично прийнятні солі з урахуванням їх здатності пригнічувати активність DPP-IV дозволяють впливати на всі ті стани або захворювання, на які можна впливати за рахунок пригнічення активності DPP-IV. Тому можна очікувати, що запропоновані у винаході сполуки придатні для профілактики або лікування таких захворювань або станів, як цукровий діабет типу 1 і типу 2, переддіабет, зниження толерантності до глюкози або зміни рівня цукру в крові натще, діабетичні ускладнення (наприклад, ретинопатія, нефропатія або невропатія), метаболічний ацидоз або кетоз, реактивна гіпоглікемія, резистентність до інсуліну, метаболічний синдром, дисліпідемії різного генезу, артрит, атеросклероз і споріднені захворювання, ожиріння, відторгнення алотрансплантату й викликаний кальцитоніном остеопороз. Крім цього запропоновані у винаході сполуки дозволяють запобігати дегенерації В-клітин, наприклад, апоптоз або некроз панкреатичних В-клітин. Запропоновані у винаході сполуки придатні далі для поліпшення або відновлення функціональної активності панкреатичних клітин і поряд із цим для збільшення кількості й розміру панкреатичних В-клітин. Крім того, виходячи з тієї ролі, яку відіграють глюкагоноподібні пептиди, такі, наприклад, як GLP-1 й GLP-2, і з урахуванням їх зв'язку з інгібуванням DPP-IV, очікується, що запропоновані у винаході сполуки придатні крім іншого для досягнення седативного ефекту або ефекту, який усуває стан страху, і, крім того, здатні сприятливо впливати на катаболічні стани після хірургічних операцій або на гормональні стресові реакції або дозволяють знизити смертність і захворюваність після інфаркту міокарда. Крім цього запропоновані у винаході сполуки придатні для лікування всіх станів, взаємопов'язаних з вищеописаними ефектами й опосередковуваних пептидом GLP-1 або GLP-2. Запропоновані у винаході сполуки так само можуть використовуватися як сечогінні або гіпотензивні засоби і придатні для попередження й лікування гострої ниркової недостатності. Запропоновані у винаході сполуки можуть далі використовуватися для лікування запальних захворювань дихальних шляхів. Так само вони придатні для попередження й терапії хронічних запальних захворювань кишечника, таких, наприклад, як синдром подразненого кишечника (СПК), хвороба Крона або виразковий коліт, а також для застосування при панкреатиті. Крім цього очікується, що вони можуть використовуватися при будь-якому типі пошкодження або порушень у шлунково-кишковому тракті, у тому числі й, наприклад, при колітах й ентеритах. Крім того, очікується, що інгібітори DPP-IV, а тим самим і запропоновані у винаході сполуки можуть застосовуватися для лікування безплідності або для поліпшення репродуктивної здатності людини або ссавців і насамперед у тому випадку, коли безплідність взаємопов'язана з резистентністю до інсуліну або із синдромом полікістозу яєчників. З іншого боку, ці сполуки здатні впливати на рухливість сперматозоїдів і тому можуть використовуватися як чоловічі контрацептиви. Такі сполуки здатні крім цього по-

зитивно впливати на стани, які зв'язані з дефіцитом соматотропних гормонів і які проявляються в карликовому рості, а також їх доцільно використовувати при всіх показаннях, при яких допускається застосування соматотропних гормонів. Запропоновані у винаході сполуки завдяки їх інгібуючій дії на DPP-IV придатні також для лікування різних аутоімунних захворювань, таких, наприклад, як ревматоїдний артрит, множинний склероз, тиреоїдити, базедова хвороба й інші. Крім цього вони можуть використовуватися при вірусних захворюваннях, у тому числі, наприклад, і при ВІЛ-інфекціях, для стимуляції гемопоезу, при доброякісній гіперплазії простати, при гігівітах, а також для лікування нейронних порушень і нейродегенеративних захворювань, таких, наприклад, як хвороба Альцгеймера. Запропоновані у винаході сполуки можна використовувати й для терапії пухлин, насамперед для зміни процесу інвазії пухлини, у тому числі й метастазування. Як приклад при цьому можна назвати застосування при Т-клітинних лімфомах, гострому лімфобластному лейкозі, клітинному раку щитовидної залози, базаліомі або раку молочної залози. До переліку інших показань належать апоплексичний удар, ішемії різного генезу, хвороба Паркінсона й мігрень. Крім цього до інших показань належать фолікулярний й епідермолітичний гіперкератоз, підвищена проліферація кератиноцитів, псоріаз, енцефаломієліти, гломерулонефрити, ліподистрофії, а також психосоматичні, депресивні й нейропсихічні захворювання різного генезу.

Запропоновані у винаході сполуки можна також використовувати в сполученні з іншими діючими речовинами. До подібного роду терапевтичних засобів, які можуть використовуватися в комбінації із запропонованими у винаході сполуками, належать, наприклад, антидіабетичні засоби, такі як метформін, сульфонілсечовини (наприклад, глібенкламід, толбутамід, глімепірид), натеглілід, репаглілід, тіазолідиніони (наприклад, росиглітазон, піоглітазон), агоністи рецептора PPAR $\gamma$  (наприклад, G1262570) і антагоністи рецептора PPAR $\gamma$ , модулятори рецептора PPAR $\gamma/\alpha$  (наприклад, KRP 297), модулятори рецептора PPAR $\gamma/\alpha/\delta$ , активатори AMPK, інгібітори ACC1 й ACC2, інгібітори DGAT, агоністи SMT3 -рецептора, інгібітори 11 $\beta$ -HSD, агоністи або міметики FGF19, інгібітори  $\alpha$ -глюкозидази (наприклад, акарбоза, воглібоза), інші інгібітори DPP-IV,  $\alpha_2$ -антагоністи, інсулін і його аналоги, GLP-1 й аналоги GLP-1 (наприклад, ексендин-4) або амілін. Разом із вказаними вище в комбінації із запропонованими у винаході сполуками можуть також використовуватися інгібітори SGLT2, такі як T-1095 або KGT1251 (869682), інгібітори (білок-тирозин)-фосфатази 1, речовини, які впливають на регуляцію продукування глюкози в печінці, такі як інгібітори глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-бісфосфатази або глікогенфосфорилази, антагоністи глюкагонового рецептора й інгібітори фосфоенолпіруваткарбоксикинази, кинази глікогенсинтази (протеїнкинази) або піруватдегідрогенази, засоби, які знижують рівень ліпідів в крові, такі як інгібітори HMG-CoA-редуктази (наприклад, симвастатин,

аторвастатин), фібрати (наприклад, безафібрат, фенофібрат), нікотинова кислота і її похідні, агоністи рецептора PPAR $\alpha$ , агоністи рецептора PPAR $\delta$ , інгібітори ACAT (наприклад, авасиміб) або інгібітори всмоктування холестерину, такі як езетиміб, речовини, які зв'язують жовчні кислоти, такі як коlestирамін, інгібітори клубового транспорту жовчних кислот, сполуки, які підвищують рівень альфаліпопротеїнів високої густини в крові, такі як інгібітори CETP або регулятори ABC1 або ж антагоністи LXR $\alpha$ , агоністи LXR $\beta$  або регулятори LXR $\alpha/\beta$ , або діючі речовини для лікування ожиріння, такі як сибутрамін, тетрагідроліпстатин, дексфенфлурамін або аксокін, антагоністи рецептора канабіноїду 1, антагоністи рецептора MCH-1, агоністик рецептора MC4, антагоністи NPY5 або NPY2 або  $\beta_3$ -агоністи, такі як SB-418790 або AD-9677, а також агоністи рецептора 5HT $_{2c}$ .

Крім цього в сполученні із запропонованими у винаході сполуками можна використовувати медикаменти, які впливають на підвищений кров'яний тиск, такі, наприклад, як антагоністи АП або інгібітори АСЕ, діуретики,  $\beta$ -блокатори, Са-антагоністи й інші або їх комбінації.

Для досягнення відповідної дії запропоновані у винаході сполуки доцільно вводити в організм від 1 до 4 разів на день у дозі, яка при внутрішньовенному введенні становить від 1 до 100мг, переважно від 1 до 30мг, а при пероральному введенні становить від 1 до 1000мг, переважно від 1 до 100мг. Із цією метою запропоновані у винаході сполуки формули I, необов'язково в сполученні з іншими діючими речовинами, переробляють разом з одним або декількома звичайними інертними носіями та/або розріджувачами, наприклад, з кукурудзяним крохмалем, лактозою, тростинним цукром, мікрокристалічною целюлозою, стеаратом магнію, полівінілпіролідом, лимонною кислотою, винною кислотою, водою, водою/етанолом, водою/глицерином, водою/сорбітом, водою/поліетиленгліколем, пропіленгліколем, цетилстеариловим спиртом, карбоксиметилцелюлозою або жиромісними речовинами, такими як отверділий жир, або їх прийнятними сумішами, у звичайні галенові форми, такі як таблетки, драже, капсули, порошки, суспензії або супозиторії.

Нижче винахід проілюстрований на прикладах.

Одержання вихідних сполук

Приклад I

1-[(4-феніламінохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)У8-[3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Суміш із 416мг 3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину й 456мг карбонату цезію в 4мл N,N-диметилформаміду перемішують при 80°C протягом 10хв., після чого додають 324мг 2-хлорметил-4-феніламінохіназоліну й реакційну суміш перемішують протягом двох годин при 80°C. Далі знову додають 50мг карбонату цезію й 50мг хлорметил-4-феніламінохіназоліну й суміш перемішують ще протягом 1,5год. При 80°C. Після цього відганяють розчинник і залишок розподіляють між водою й етилацетатом. Органічну фазу промивають розведеною лимонною кислотою, водою й насиченим

розчином хлориду натрію, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелевій колонці з використанням як елюента суміші етилацетат/петролейний ефір (у співвідношенні, яке змінюється від 8:2 до 10:0).

Вихід: 425мг (65% від теорії).

Значення  $R_f$ : 0,33 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=650 [M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу I одержують наступні сполуки:

(1) 1-[(4-бензиламінохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,20 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=664 [M+H]^+$ ;

(2) 1-[(2-метилхінолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,80 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=572 [M+H]^+$ ;

(3) 1-[(3-ціанонафталін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,67 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=582 [M+H]^+$ ;

(4) 1-[(2-фенілхіназолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=635 [M+H]^+$ ;

(5) 1-[(4-ціаноізохінолін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=583 [M+H]^+$ ;

(6) 1-[(4-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин,

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=583 [M+H]^+$ ;

(7) 1-[2-(3-циклопропілметоксибеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=591 [M+H]^+$ ;

(8) 1-[2-(3-циклопропілметоксибеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,65 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=605 [M+H]^+$ ;

(9) 1-[2-(3-циклобутилоксибеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,85 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=605 [M+H]^+$ ;

(10) 1-[(1-ціаноізохінолін-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин,

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=583 [M+H]^+$ ;

(11) 1-[(2,4-метоксинафталін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=617 [M+H]^+$ ;

(12) 1-[(2,3-диметилхіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=587 [M+H]^+$ ;

(13) 1-[(6-нітрохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, етилацетат/петролейний ефір у співвідношенні 7:3),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=603 [M+H]^+$ ;

(14) 1-[(хіноксалін-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин,

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=559 [M+H]^+$ ;

(15) 1-[(6-метоксихінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,65 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=588 [M+H]^+$ ;

(16) 1-[(6-фенілпіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,43 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 96:4),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=584 [M+H]^+$ ;

(17) 1-[(4-піридин-2-іл)ізохінолін-1-іл]метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин;

(18) 1-[(7-фторхінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,24 (силікагель, етилацетат/петролейний ефір у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=576 [M+H]^+$ ;

(19) 1-[(8-нітрохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,63 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=603 [M+H]^+$ ;

(20) 1-[(6-фторхінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,47 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=576 [M+H]^+$ ;

(21) 1-[2-оксо-2-(2-бромфеніл)етил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=613, 615 [M+H]^+$ ;

(22) 1-ціанометил-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:



(35) 1-[(4-ціанохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,40 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 7:3),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=584 [M+H]<sup>+</sup>;

(36) 1-[(хіназолін-7-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,20 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=559 [M+H]<sup>+</sup>;

(37) 1-(2-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,50 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 7:3),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=532 [M+H]<sup>+</sup>;

(38) 1-(3-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,58 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=532 [M+H]<sup>+</sup>;

(39) 1-(4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,61 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=532 [M+H]<sup>+</sup>;

(40) 1-[(піридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=508 [M+H]<sup>+</sup>;

(41) 1-бензил-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,70 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=507 [M+H]<sup>+</sup>;

(42) 1-(4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,75 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=537 [M+H]<sup>+</sup>;

(43) 1-(2-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,80 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=541, 543 [M+H]<sup>+</sup>;

(44) 1-(2,6-діціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=557 [M+H]<sup>+</sup>;

(45) 1-(2-ціано-4-бромбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=610, 612 [M+H]<sup>+</sup>;

(46) 1-(3-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
значення R<sub>f</sub>: 0,80 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=525 [M+H]<sup>+</sup>;

(47) 1-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=543 [M+H]<sup>+</sup>;

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=555 [M+H]<sup>+</sup>;  
(86) 1-[(4-ціаноізохінолін-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,55 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=583 [M+H]<sup>+</sup>;  
(87) 1-(2-фтор-4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,48 (силікагель, етилацетат/петролейний ефір у співвідношенні 1:1), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=555 [M+H]<sup>+</sup>;  
(88) 1-[(фуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=497 [M+H]<sup>+</sup>;  
(89) 1-(3,4-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=557 [M+H]<sup>+</sup>;  
(90) 1-(4-ціано-2-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=550 [M+H]<sup>+</sup>;  
(91) 1-(2-ціано-5-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=550 [M+H]<sup>+</sup>;  
(92) 1-[(5-формілфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=525 [M+H]<sup>+</sup>;  
(93) 1-(2-ціано-6-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин; значення R<sub>f</sub>: 0,70 (силікагель, етилацетат), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=583 [M+H]<sup>+</sup>;  
(94) 1-(4-ціано-3-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=550 [M+H]<sup>+</sup>;  
(95) 1-(2-ціано-3-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,85 (силікагель, етилацетат), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=442, 444 [M+H]<sup>+</sup>;  
(96) 1-[(8-ціаноізохінолін-7-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,70 (силікагель, етилацетат), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=583 [M+H]<sup>+</sup>;  
(97) 1-[(4-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,40 (силікагель, етилацетат/циклогексан у співвідношенні 3:1), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=533 [M+H]<sup>+</sup>;  
(98) 1-[(8-ціаноізохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин: значення R<sub>f</sub>: 0,40 (силікагель, етилацетат/петролейний ефір у співвідношенні 4:1), мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=583 [M+H]<sup>+</sup>;  
(99) 1-[(1-метил-1H-бензотриазол-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,30 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=562$   $[M+H]^+$ ;

(100) 1-[(3-ціанопіридин-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,30 (силікагель, метиленхлорид/етилацетат у співвідношенні 1:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=533$   $[M+H]^+$ ;

(101) 1-[(3-ціанотридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=413, 415$   $[M+H]^+$ ;

(102) 1-[(4-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,80 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=576$   $[M+H]^+$ .

Приклад II

3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

До 15,00г 3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантину й 16,00г карбонату калію в 100мл диметилсульфоксиду додають 11,00г (R)-3-трет-бутилоксикарбоніламінопіперидину й густу світло-бежеву суспензію протягом чотирьох годин перемішують механічною мішалкою при температурі близько 114°C. Потім до реакційної суміші знову додають розчин 900мг (R)-3-трет-бутилоксикарбоніламінопіперидину в 10мл диметилсульфоксиду й перемішують її ще протягом двох годин при 114°C. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розбавляють більшою кількістю води. Утворений осад ретельно розтирають до повної відсутності грудочок і відокремлюють вакуум-фільтрацією. Світлу тверду речовину знову каламутять у воді, піддають вакуум-фільтрації, після чого промивають водою й діетиловим ефіром і сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 60°C.

Вихід: 19,73г (94% від теорії).

Значення  $R_f$ : 0,64 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу II одержують наступні сполуки:

(1) 3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:  
температура плавлення: 235-237°C, мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=417$   $[M+H]^+$ ;

(2) 1-[(хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=559$   $[M+H]^+$ ;

(3) 1-[(5-метилфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=511$   $[M+H]^+$ ;

(4) 1-(2-ціано-3-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=562$   $[M+H]^+$ ;

(5) 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=533$   $[M+H]^+$ .

Приклад III

3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантин

До 30,17г 3-метил-8-бромксантину й 27,00мл основи Х'юніга в 370мл N,N-диметилформаміду додають 17,06г 1-бром-2-бутину. Реакційну суміш протягом двох годин перемішують при кімнатній температурі, після чого знову додають 1мл 1-бром-2-бутину й перемішують ще протягом години при кімнатній температурі. Для переробки реакційну суміш розбавляють приблизно 300мл води. Утворений світлий осад відокремлюють вакуум-фільтрацією й потім промивають водою. Осад на фільтрі промивають невеликою кількістю етанолу й діетилового ефіру й сушать у сушильній шафі із циркуляцією повітря при 60°C.

Вихід: 30,50г (84% від теорії).

Значення  $R_f$ : 0,24 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=297, 299$   $[M+H]^+$ .

Приклад IV

2-хлорметил-4-феніламінохіназолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 500мг 4-хлор-2-хлорметилхіназоліну з 438мг аніліну в 12мл метиленхлориду при кімнатній температурі.

Вихід: 518мг (82% від теорії).

Значення  $R_f$ : 0,60 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 1:1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=270, 272$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу IV одержують наступну сполуку:

(1) 2-хлорметил-4-бензиламінохіназолін:

значення  $R_f$ : 0,60 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 1:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=284, 286$   $[M+H]^+$ .

Приклад V

1-бромметил-4-ціаноізохінолін

Вказану сполуку одержують бромуванням 1-метил-4-ціаноізохіноліну N-бромсукцинїмідом у присутності азобісізобутиронїтрилу в чотирьохлористому вуглеці при 80°C.

Значення  $R_f$ : 0,51 (силікагель, метиленхлорид).

Мас-спектр (EI):  $m/z=246, 248$   $[M]^+$ .

Аналогічно до прикладу V одержують наступні сполуки:

(1) 2-бромметил-4-ціаноізохінолін: мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=247, 249$   $[M+H]^+$ ;

(2) 3-бромметил-1-ціаноізохінолін: мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=247, 249$   $[M+H]^+$ ;

(3) 1-бромметил-4-(піридин-2-іл)ізохінолін:

значення  $R_f$ : 0,47 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1);

(4) 2-бромметил-4-метоксиізохінолін:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=252, 254$   $[M+H]^+$ ;

(5) 3-бромметил-[1,5]нафтиридин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=223, 225$   $[M+H]^+$ ;

(6) 2-бромметил-5-ціаноізохінолін:

значення  $R_f$ : 0,28 (силікагель, петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 5:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=247, 249$   $[M+H]^+$ ;

(7) 2-бромметил-3-ціаноізохінолін:

значення  $R_f$ : 0,65 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1);

- (8) 2-бромметил-4-фенілпіримідин:  
значення  $R_f$ : 0,88 (силікагель, етилацетат),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=249, 251 [M+H]^+$ ;  
(9) 2-бромметил-1,4-диціанонафталін:  
значення  $R_f$ : 0,48 (силікагель, петролейний  
ефір/етилацетат у співвідношенні 9:1),  
мас-спектр ( $EI^+$ ):  $m/z=270, 272 [M]^+$ ;  
(10) 2-бромметил-6,7-диметоксифінолін:  
значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=282, 284 [M+H]^+$ ;  
(11) 2-бромметил-4-ціанохіназолін:  
значення  $R_f$ : 0,85 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 99:1),  
мас-спектр ( $EI^+$ ):  $m/z=247, 249 [M]^+$ ;  
(12) 7-бромметилхіназолін:  
значення  $R_f$ : 0,15 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 99:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=223, 225 [M+H]^+$ ;  
(13) 2-трифторметил-4-ціанобензилбромід;  
(14) 2-бромметил-5-ціано-6-метоксипіридин:  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=227, 229 [M+H]^+$ ;  
(15) 3-бромметил-4-ціаноізохінолін:  
значення  $R_f$ : 0,43 (силікагель, петролейний  
ефір/етилацетат у співвідношенні 7:3);  
(16) 7-бромметил-8-ціанохінолін:  
значення  $R_f$ : 0,25 (силікагель, петролейний  
ефір/етилацетат у співвідношенні 7:3),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=247, 249 [M+H]^+$ ;  
(17) 2-бромметил-8-ціанохінолін:  
значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 99:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=247, 249 [M+H]^+$ .

#### Приклад VI

2-бром-1-(3-циклопропілоксибеніл)етанол

Вказану сполуку одержують бромованням 1-(3-циклопропілоксибеніл)етанолу трибромідом фенілтриметиламонію в метиленхлориді при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Значення  $R_f$ : 0,75 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=255, 257 [M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу VI одержують наступні сполуки:

- (1) 2-бром-1-(3-циклопропілметоксифеніл)етанол:  
значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1);  
(2) 2-бром-1-(3-циклобутилоксибеніл)етанол:  
значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1).

#### Приклад VII

1-(3-циклопропілоксибеніл)етанол

Вказану сполуку одержують взаємодією 3-гідроксиацетофенону із бромциклопропаном у присутності йодиду калію й трет-бутилату калію в N,N-диметилформаміді в мікрохвильовій печі при 220°C.

Значення  $R_f$ : 0,65 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=177 [M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу VII одержують наступні сполуки:

- (1) 1-(3-циклопропілметоксифеніл)етанол:

значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=191 [M+H]^+$ ;

(2) 1-(3-циклобутилоксибеніл)етанол:  
значення  $R_f$ : 0,65 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 3:1),  
мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=191 [M+H]^+$ .

#### Приклад VIII

1-хлорметил-2,4-диметоксинафталін

Вказану сполуку одержують хлоруванням 1-гідроксиметил-2,4-диметоксинафталіну тіонілхлоридом у метиленхлориді при кімнатній температурі.

Значення  $R_f$ : 0,78 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 1:1);  
мас-спектр ( $EI$ ):  $m/z=236, 238 [M]^+$ .

#### Приклад IX

1-гідроксиметил-2,4-диметоксинафталін

Вказану сполуку одержують відновленням 2,4-диметоксинафталін-1-карбоксальдегіду боргидридом натрію в суміші з діоксану й води (3:1) при кімнатній температурі.

Значення  $R_f$ : 0,48 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 1:1).

#### Приклад X

1-[(6-амінохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують обробкою 1-[(6-нітрохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину дитонітом натрію в суміші з етанолу й води (5:2) при 55-60°C.

Значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=573 [M+H]^+$ .

#### Приклад XI

1-метил-4-(гіридин-2-іл)ізохінолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 4-бром-1-метил-ізохіноліну із триізопропокси-2-піридинілборонатом літію в присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію, трифенілфосфіну, карбонату натрію й йодиду міді(II) в 1,4-діоксані при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Значення  $R_f$ : 0,22 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=221 [M+H]^+$ .

#### Приклад XII

1-[(8-амінохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують обробкою 1-[(8-нітрохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину порошковим залізом у суміші із льодяної оцтової кислоти, етанолу й води (2:20:5) при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 95:5).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=573 [M+H]^+$ .

#### Приклад XIII

1-(2-оксо-2-[2-(піридин-3-іл)феніл1етил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують взаємодією 1-[2-оксо-2-(2-бромфеніл)етил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину з піридин-3-бороновою кислотою в присутності тетракіс(трифенілфосфін) паладію, тетра-н-бутиламонійброміду й карбонату натрію в суміші з толуолу й етанолу (1:1) при 105°C.

Значення  $R_f$ : 0,55 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=612$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу XII одержують наступну сполуку:

(1) 1-[2-оксо-2-[2-(піридин-4-іл)феніл]етил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин (взаємодію проводять із 4-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксaborolan-2-іл)піридином):

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=612$   $[M+H]^+$ .

Приклад XIV

1-[4-етилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують обробкою 1-ціанометил-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину трет-бутилатом калію в метанолі й наступній взаємодії утвореного іміноєфіру з 2-амінопропіофеноном у присутності льодяної оцтової кислоти.

Значення  $R_f$ : 0,60 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=587$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу XIV одержують наступну сполуку:

(1) 1-[4-(4-циклопропілхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

значення  $R_f$ : 0,70 (силікагель, етилацетат),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=599$   $[M+H]^+$ .

Приклад XV

2-хлорметил-3-ціано-4-метилхінолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 3-ціано-2,4-диметил-1-оксихіноліну із хлорангідридом бензосульфонової кислоти в толуолі при 80°C.

Значення  $R_f$ : 0,55 (силікагель, циклогексан/етилацетат у співвідношенні 2:1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=217, 219$   $[M+H]^+$ .

Приклад XVI

3-ціано-2,4-диметил-1-оксихінолін

Вказану сполуку одержують обробкою 3-ціано-2,4-диметилхіноліну водним розчином пероксиду водню (35%-ним) у льодяній оцтовій кислоті при 60°C.

Значення  $R_f$ : 0,35 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=199$   $[M+H]^+$ .

Приклад XVII

2-хлорметил-4,5-диметилхіназолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 1-(2-аміно-6-метилфеніл)етанону із хлорацетонітрилом у діоксані з подачею хлористого водню при 30-38°C.

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=207, 209$   $[M+H]^+$ .

Приклад XVIII

1-[2-метилхіназолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують взаємодією 1-[2-(2-ацетиламінофеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину з етанольним аміаком (6-молярним) і хлоридом амонію в автоклаві при 150°C.

Значення  $R_f$ : 0,35 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=573$   $[M+H]^+$ .

Приклад XIX

1-[2-(2-ацетиламінофеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують взаємодією 1-[2-(2-амінофеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину з ацетилхлоридом у присутності піридину в метиленхлориді при кімнатній температурі.

Значення  $R_f$ : 0,79 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=592$   $[M+H]^+$ .

Приклад XX

1-[2-(2-амінофеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують відновленням 1-[2-(2-нітрофеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину дигідратом хлориду олова(II) у тетрагідрофурані при кімнатній температурі.

Значення  $R_f$ : 0,85 (силікагель, етилацетат).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=550$   $[M+H]^+$ .

Приклад XXI

1-[2-(фуран-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Суміш із 300мг 3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину, 95мкл фуран-3-ілметанолу, 302мг трифенілфосфіну й 226мкл діізопропілазодикарбоксилату в 4мл тетрагідрофурану перемішують протягом ночі при кімнатній температурі. Для переробки реакційну суміш змішують із насиченим розчином карбонату калію й екстрагують етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушать над сульфатом магнію й концентрують. Залишок у колбі хроматографують на силікагелевій колонці з використанням суміші циклогексан/етилацетат (у співвідношенні, яке змінюється від 1:1 до 3:7).

Вихід: 330мг (92% від теорії).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=497$   $[M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу XXI одержують наступні сполуки:

(1) 1-[2-(5-метилфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-бромксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=391, 393$   $[M+H]^+$ ;

(2) 1-[2-(5-бромфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=575, 577$   $[M+H]^+$ .

Приклад XXII

1-[(5-ціанофуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантин

Вказану сполуку одержують взаємодією 1-[(5-формілфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[(R)-3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину з гідроксиламін-О-сульфоною кислотою й піридином у толуолі при кип'ятінні зі зворотним холодильником.

Приклад XXIII

5-(метансульфонілоксиметил)-2-фуранкарбоксальдегід

Вказану сполуку одержують взаємодією 5-(гідроксиметил)-2-фуранкарбоксальдегіду із хлорангідридом метансульфонової кислоти в присутності триетиламіну в метиленхлориді при кімнатній температурі. Сирий продукт використовують у наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад XXIV

2-хлорметил-3-ціанопіридин

Вказану сполуку одержують із 2-(гідроксиметил)нікотинамідом його взаємодією з тіонілхлоридом в ацетонітрилі з наступною дегідратацією отриманого таким шляхом 2-(хлорметил)нікотинамідом ангідридом трифтороцтової кислоти в присутності триетиламіну в метиленхлориді.

В іншому варіанті вказану в заголовку сполуку одержують також в одну стадію нагріванням 2-(гідроксиметил)нікотинамідом з оксихлоридом фосфору зі зворотним холодильником.

Значення  $R_f$ : 0,85 (силікагель, метиленхлорид/метанол у співвідношенні 9:1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=153, 155 [M+H]^+$ .

Приклад XXV

8-ціано-7-метилхінолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 8-бром-7-метилхіноліну із ціанідом цинку в присутності тетракіс(трифенілфосфін)паладію в N-метилпіролідіні в атмосфері захисного газу при 100-105°C.

Значення  $R_f$ : 0,35 (силікагель, петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 7:3).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=169 [M+H]^+$ .

Приклад XXVI

2-метил-8-ціанохінолін

Вказану сполуку одержують взаємодією 2-метил-8-бромхіноліну із ціанідом міді(I) в N-метилпіролідіні в атмосфері захисного газу при 180°C.

Значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, петролейний ефір/етилацетат у співвідношенні 7:3).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=169 [M+H]^+$ .

Одержання кінцевих сполук

Приклад 1

1-[(4-феніламінохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-амінопіперидин-1-іл)ксантин

Суміш із 400мг 1-[(4-феніламінохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-[3-(трет-бутилоксикарбоніламіно)піперидин-1-іл]ксантину в 10мл метиленхлориду змішують із 2мл ізопропанольної соляної кислоти (5-6-молярної) і перемішують протягом трьох годин при кімнатній температурі. Потім реакційну суміш розбавляють метиленхлоридом, змішують із сумішшю води з

льодом і підлюговують 3-молярним розчином карбонату калію. Водну фазу екстрагують метиленхлоридом. Об'єднані екстракти промивають водою, сушать над сульфатом магнію й концентрують. Залишок у колбі розмішують із діетиловим ефіром, піддають вакуум-фільтрації, потім промивають діетиловим ефіром і сушать у вакуумі.

Вихід: 274мг (81% від теорії).

Значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1).

Мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=550 [M+H]^+$ .

Аналогічно до прикладу 1 одержують наступні сполуки:

(1) 1-[(4-бензиламінохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,43 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=564 [M+H]^+$ ;

(2) 1-[(2-метилхінолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=472 [M+H]^+$ ;

(3) 1-[(3-ціанонафталін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,55 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=482 [M+H]^+$ ;

(4) 1-[(2-фенілхіназолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=535 [M+H]^+$ ;

(5) 1-[(4-ціаноізохінолін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,15 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(6) 1-[(4-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(7) 1-[2-(3-циклопропілоксифеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=491 [M+H]^+$ ;

(8) 1-[2-(3-циклопропілметоксифеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,35 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=505 [M+H]^+$ ;

(9) 1-[2-(3-циклобутилоксифеніл)-2-оксоетил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,40 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=505 [M+H]^+$ ;

(10) 1-[(1-ціаноізохінолін-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(11) 1-[(2,4-метоксинафталін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,55 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=517 [M+H]^+$ ;

(12) 1-[(2,3-диметилхіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,48 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=487 [M+H]^+$ ;

(13) 1-[(6-амінохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=473 [M+H]^+$ ;

(14) гідрохлорид 1-[(хіноксалін-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантину:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=459 [M+H]^+$ ;

(15) 1-[(6-метоксихінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=488 [M+H]^+$ ;

(16) 1-[(6-фенілпіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,37 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=484 [M+H]^+$ ;

(17) 1-[(4-(піридин-2-іл)ізохінолін-1-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,37 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 80:20:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=535 [M+H]^+$ ;

(18) 1-[(7-фторхінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,58 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=476 [M+H]^+$ ;

(19) 1-[(8-амінохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=473 [M+H]^+$ ;

(20) 1-[(6-фторхінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=476 [M+H]^+$ ;

(21) 1-{2-оксо-2-[2-(піридин-3-іл)феніл]етил}-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,55 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=512 [M+H]^+$ ;

(22) 1-[(4-етилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=487 [M+H]^+$ ;

(23) 1-[(4-циклопропілхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (бутоксикарбонільну (BOC-) групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=499 [M+H]^+$ ;

(24) 1-[(4-метоксихінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=488 [M+H]^+$ ;

(25) 1-[(2-фенілпіримідин-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=485 [M+H]^+$ ;

(26) 1-[(1,5)нафтиридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,52 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=459 [M+H]^+$ ;

(27) 1-[(3-ціано-4-метилхінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (BOC-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,50 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=497 [M+H]^+$ ;

(28) 1-[(4,5-диметилхіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (BOC-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=487 [M+H]^+$ ;

(29) 1-[(5-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:



значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(30) 1-[(3-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,50 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(31) 1-[(4-фенілпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=485 [M+H]^+$ ;

(32) 1-[(2-метилхіназолін-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,38 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=473 [M+H]^+$ ;

(33) гідрохлорид 1-[(1,4-диціанонафталін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантину:

значення  $R_f$ : 0,86 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=507 [M+H]^+$ ;

(34) 1-{2-оксо-2-[2-(піридин-4-іл)феніл]етил}-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,55 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1), мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=512 [M+H]^+$ ;

(35) 1-[(6,7-диметоксихінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=518 [M+H]^+$ ;

(36) гідрохлорид 1-[(хіназолін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантину:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=459 [M+H]^+$ ;

(37) 1-[(4-ціанохіназолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=484 [M+H]^+$ ;

(38) 1-[(хіназолін-7-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,43 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=459 [M+H]^+$ ;

(39) 1-(2-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,35 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=432 [M+H]^+$ ;

(40) 1-(3-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=432 [M+H]^+$ ;

(41) 1-(4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,31 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=432 [M+H]^+$ ;

(42) 1-[(піридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,52 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=408 [M+H]^+$ ;

(43) 1-бензил-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

температура плавлення: 207-209°C,

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=407 [M+H]^+$ ;

(44) гідрохлорид 1-(4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантину:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=437 [M+H]^+$ ;

(45) 1-(2-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=441, 443 [M+H]^+$ ;

(46) 1-(2,6-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=457 [M+H]^+$ ;

(47) 1-(2-ціано-4-бромбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=510, 512 [M+H]^+$ ;

(48) 1-(3-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (BOC-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=425 [M+H]<sup>+</sup>;

(49) 1-(3,5-диметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення R<sub>f</sub>: 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1).

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=467 [M+H]<sup>+</sup>;

(50) 1-(2-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою);

значення R<sub>f</sub>: 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=425 [M+H]<sup>+</sup>;

(51)-1-[(6-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіридин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=433 [M+H]<sup>+</sup>;

(52) 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=433 [M+H]<sup>+</sup>;

(53) 1-(2-ціано-3-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин-трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=466, 468 [M+H]<sup>+</sup>;

(54) 1-(4-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=425 [M+H]<sup>+</sup>;

(55) 1-(4-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (BOC-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою): мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=441, 443 [M+H]<sup>+</sup>;

(56) 1-(2-ціано-4-фторбензил)-3-метил-7-(2-

бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин-  
трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють  
обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=450 [M+H]<sup>+</sup>;

(57) 1-(3-ціано-4-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин-трифтороцтова кислота (BOC-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=450 [M+H]<sup>+</sup>;

(58) 1-(2-хлор-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин-трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцевою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=466, 468 [M+H]<sup>+</sup>;

(59) 1-((5-метоксикарбонілфуран-2-іл)мітила)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((й)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин: трифтороцтова кислота (ВОО-групу відщеплюють обробкою трифтороцевою кислотою);

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=455 [M+H]<sup>+</sup>;

(60) 1-(2-трифторметил-4-ціанобenzил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин: трифтороцтова кислота (ВОО-групу відщепляють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=500 [M+H]<sup>+</sup>;

(61)1-(3,5-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-(*R*)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою): мас-спектр (ESI<sup>+</sup>):  $m/z=457$  [M+H]<sup>+</sup>;

(62) 1-(3-нітро-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-

бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин-  
трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють  
обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $\text{ESI}^+$ ):  $m/z=477$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ ;

(63) 1-[(2-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою);

значення  $R_f$ : 0,50 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1).

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=433 [M+H]<sup>+</sup>;

(64) 1-(2-ціано-4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення R<sub>f</sub> 0,50 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1).

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=462 [M+H]<sup>+</sup>;

(65) 1-(2-ціано-5-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$  0,45 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=462 [M+H]<sup>+</sup>;

(66) 1-(3-метоксibenзил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=437 [M+H]<sup>+</sup>;

(67) 1-(3-трифторметилбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>): m/z=475 [M+H]<sup>+</sup>;

(68) 1-(3,4-диметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=467 [M+H]^+$ ;

(69) 1-(3-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=441, 443 [M+H]^+$ ;

(70) 1-(4-трифторметилбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=475 [M+H]^+$ ;

(71) 1-[[2,2']біпіридиніл-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин: значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=485 [M+H]^+$ ;

(72) 1-(3,4-диметокси-6-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=485 [M+H]^+$ ;

(73) 1-[(6-фторпіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,41 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=426 [M+H]^+$ ;

(74) 1-[(5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=463 [M+H]^+$ ;

(75) 1-(2,6-дифторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,41 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=443 [M+H]^+$ ;

(76) 1-(3-трифторметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,36 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=491 [M+H]^+$ ;

(77) 1-(4-трифторметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,38 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=491 [M+H]^+$ ;

(78) 1-[(2-ціанопіридин-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма Е. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=433 [M+H]^+$ ;

(79) 1-[(5-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма Е. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=433 [M+H]^+$ ;

(80) 1-[(піримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма Е. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=409 [M+H]^+$ ;

(81) 1-[(4-метилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,65 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма Е. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=423 [M+H]^+$ ;

(82) 1-[(4,6-диметилпіримідин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

температура плавлення: 202-204°C, мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=437 [M+H]^+$ ;

(83) 1-[(хіноксалін-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=459 [M+H]^+$ ;

(84) 1-(3-фтор-4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=455 [M+H]^+$ ;

(85) 1-(3,4-дифторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=443 [M+H]^+$ ;

(86) 1-(2-фтор-5-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,39 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=455 [M+H]^+$ ;

(87) 1-(2-фтор-3-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,41 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=455 [M+H]^+$ ;

(88) 1-[(4-ціаноізохінолін-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,40 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(89) 1-(2-фтор-4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=455 [M+H]^+$ ;

(90) 1-[(фуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=397 [M+H]^+$ ;

(91) 1-(3,4-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=457 [M+H]^+$ ;

(92) 1-[(фуран-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=397 [M+H]^+$ ;

(93) 1-[(5-метилфуран-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=411 [M+H]^+$ ;

(94) 1-[(5-бромфуран-2-іл)мітила]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=475,477 [M+H]^+$ ;

(95) 1-(4-ціано-2-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=450 [M+H]^+$ ;

(96) 1-(2-ціано-5-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=450 [M+H]^+$ ;

(97) 1-[(5-ціанофуран-2-іл)мітила]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=422 [M+H]^+$ ;

(98) 1-(2-ціано-6-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=450 [M+H]^+$ ;

(99) 1-(4-ціано-3-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=450 [M+H]^+$ ;

(100) 1-(2-ціано-3-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=462 [M+H]^+$ ;

(101) 1-[(8-ціанохінолін-7-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(102) 1-[(4-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

температура плавлення: 166°C,

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=433 [M+H]^+$ ;

(103) 1-[(8-ціанохінолін-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,50 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=483 [M+H]^+$ ;

(104) 1-[(1-метил-1H-бензотриазол-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=462 [M+H]^+$ ;

(105) 1-[(3-ціанопіридин-4-іл)мітила]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин трифтороцтова кислота (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,65 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр ( $ESI^+$ ):  $m/z=433 [M+H]^+$ ;

(106) 1-[(3-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин (ВОС-групу відщеплюють обробкою трифтороцтовою кислотою):

значення  $R_f$ : 0,60 (готова пластина для ТШХ із оберненою фазою (фірма E. Merck), ацетонітрил/вода/трифтороцтова кислота в співвідношенні 50:50:1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>):  $m/z=433$  [M+H]<sup>+</sup>;

(107) 1-[(4-ціанобензо[1,3]діоксол-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин:

значення  $R_f$ : 0,45 (силікагель, метиленхлорид/метанол/конц. водний аміак у співвідношенні 90:10:0,1),

мас-спектр (ESI<sup>+</sup>):  $m/z=476$  [M+H]<sup>+</sup>.

Аналогічно до розглянутих вище прикладів й інших відомих з літератури методів можна також одержати наступні сполуки:

(1) 1-(2-ціано-4-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(2) 1-(2-ціано-5-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(3) 1-(2-ціано-6-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(4) 1-(3-ціано-4-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(5) 1-(3,5-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(6) 1-(3,4-диціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(7) 1-(3-нітро-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(8) 1-(2-хлор-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(9) 1-(2-фтор-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(10) 1-(2-трифторметил-4-ціанобензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(11) 1-[(5-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(12) 1-[(4-ціанопіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(13) 1-[(4-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(14) 1-[(3-ціанопіридин-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(15) 1-[(2-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(16) 1-[(2-ціанопіридин-4-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(17) 1-[(5-ціанопіридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(18) 1-[(6-ціаношридин-3-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(19) 1-(2-ціано-4-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(20) 1-(2-ціано-5-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(21) 1-[[[2,2']біпіридиніл-6-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(22) 1-[(5-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(23) 1-[(6-фторпіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(24) 1-[(5-ціано-6-метоксипіридин-2-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(25) 1-(2-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(26) 1-(3-метоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(27) 1-(3-хлорбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(28) 1-(4-трифторметилбензил)-3-метил-7-(2-бутан-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

-57-

(29) 1-(3-трифторметилбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(30) 1-(2-трифторметилбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(31) 1-(3,4-диметоксибензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(32) 1-(3,4-диметокси-6-фторбензил)-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин,

(33) 1-[(бензо[1,3]діоксол-5-іл)метил]-3-метил-7-(2-бутин-1-іл)-8-((R)-3-амінопіперидин-1-іл)ксантин.

Приклад 2

Драже із вмістом діючої речовини 75мг

Склад з розрахунку на 1 ядро драже:

діюча речовина	75,0мг
фосфат кальцію	93,0мг
кукурудзяний крохмаль	35,5мг
полівінілпіролідон	10,0мг
гідроксипропілметилцелюлоза	15,0мг
стеарат магнію	1,5мг
	230,0мг

Одержання: Діючу речовину змішують із фосфатом кальцію, кукурудзяним крохмалем, полівінілпіролідон, гідроксипропілметилцелюлозою і половиною від вказаної кількості стеарату магнію. З отриманої суміші на таблетувальній машині одержують пресовані продукти діаметром приблизно 13мм, які протирають на відповідній машині через сито з розміром комірок 1,5мм і змішують із рештою кількості стеарату магнію. Із цього грануляту на таблетувальній машині пресують таблетки заданої форми.

Маса ядра: 230мг.

Пуансон: діаметр 9мм, з увігнутою робочою поверхнею.

На отримані таким шляхом ядра драже наносять плівкове покриття, яке складається в основному з гідроксипропілметилцелюлози. Готові драже із плівковим покриттям полірують бджолиним воском.

Маса драже: 245мг.

Приклад 3

Таблетки із вмістом діючої речовини 100мг

Склад з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	100,0мг
лактоза	80,0мг
кукурудзяний крохмаль	34,0мг
полівінілпіролідон	4,0мг
стеарат магнію	2,0мг
	220,0мг.

Одержання: Діючу речовину змішують із лактозою й крохмалем і рівномірно зволожують вод-

ним розчином полівінілпіролідону. Після продавлення вологої маси через сито (з розміром комірок 2,0мм) і сушіння в ґратчастій сушильній шафі при 50°C продукт знову просіюють через сито (з розміром комірок 1,5мм) і домішують змащувальну речовину. Готову до пресування суміш переробляють у таблетки.

Маса таблетки: 220мг.

Діаметр таблетки: 10мм, двоплоска із двосторонньою фасеткою й розділовою насічкою з однієї сторони.

#### Приклад 4

Таблетки із вмістом діючої речовини 150мг

Склад з розрахунку на 1 таблетку:

діюча речовина	150,0мг
лактоза, порошкова	89,0мг
кукурудзяний крохмаль	40,0мг
колоїдна кремнієва кислота	10,0мг
полівінілпіролідон	10,0мг
стеарат магнію	1,0мг
	300,0мг

Одержання: Суміш діючої речовини з лактозою, кукурудзяним крохмалем і кремнієвою кислотою зволожують 20%-ним водним розчином полівінілпіролідону й продавлюють через сито з розміром комірок 1,5мм. Висушений при 45°C гранулят ще раз протирають через те ж саме сито й змішують із вказаною кількістю стеарату магнію. Із цієї суміші пресують таблетки.

Маса таблетки: 300мг.

Пуансон: діаметр 10мм, із плоскою робочою поверхнею.

#### Приклад 5

Твердожелатинові капсули із вмістом діючої речовини 150мг

Склад з розрахунку на 1 капсулу:

діюча речовина	150,0мг
кукурудзяний крохмаль,	
висушений	приблизно 180,0мг
лактоза, порошкова	приблизно 87,0мг
стеарат магнію	3,0мг
	приблизно 420,0мг

Одержання: Діючу речовину змішують із допоміжними речовинами, просіюють через сито з розміром комірок 0,75мм і змішують до гомогенності у відповідному апараті. Отриману суміш розфасовують у твердожелатинові капсули розміру 1.

Маса вмісту капсули: приблизно 320мг.

Оболонка капсули: твердожелатинова капсула розміру 1.

#### Приклад 6

Супозиторії із вмістом діючої речовини 150мг

Склад з розрахунку на 1 свічку:

діюча речовина	150,0мг
поліетиленгліколь 1500	550,0мг

поліетиленгліколь 6000	460,0мг
поліоксидиленсорбітанмоностеарат	840,0мг
	2000,0мг

Одержання: Після розплавлювання маси для супозиторіїв у ній гомогенно диспергують діючу речовину й розплавлену масу розливають у попередньо охолоджені форми.

#### Приклад 7

Суспензія із вмістом діючої речовини 50мг:

Склад з розрахунку на 100мл суспензії:

діюча речовина	1,00г
Na-сіль карбоксиметилцелюлози	0,10г
метиловий ефір	
n-гідроксibenзойної кислоти	0,05г
пропіловий ефір	
n-гідроксibenзойної кислоти	0,01г
очеретяний цукор	10,00г
гліцерин	5,00г
розчин сорбіту, 70%-ний	20,00г
ароматизатор	0,30г
вода, дистильована	до 100мл

Одержання: Дистильовану воду нагрівають до 70°C. Далі в ній при перемішуванні розчиняють метиловий і пропіловий ефіри n-гідроксibenзойної кислоти, а також гліцерин і натрієву сіль карбоксиметилцелюлози. Розчин охолоджують до кімнатної температури, при перемішуванні додають до нього діючу речовину й диспергують до гомогенності. Після додавання й розчинення цукру, розчину сорбіту й ароматизатора суспензію для видалення з її повітря вакуумують при перемішуванні.

В 5мл суспензії вміст діючої речовини становить 50 мг.

#### Приклад 8

Ампули із вмістом діючої речовини 10мг

Склад:

діюча речовина	10,0мг
0,01н. соляна кислота	q.s.
двічі дистильована вода	до 2,0мл

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням кухонної солі надають ізотонічність, після чого стерилізують фільтрацією й розфасовують в 2-мілілітрові ампули.

#### Приклад 9

Ампули із вмістом діючої речовини 50мг

Склад:

діюча речовина	50,0мг
0,01н. соляна кислота	q.s.
двічі дистильована вода	до 10,0мл

Одержання: Діючу речовину розчиняють у необхідній кількості 0,01н. HCl, розчину додаванням кухонної солі надають ізотонічність, після чого стерилізують фільтрацією й розфасовують в 10-мілілітрові ампули.