



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA**

(11) **105164**

(13) **C2**

(51) МПК

A61K 31/497 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2009 00239	(72) Винахідник(и):	Вонг Гуок'юан (US), Томпсон Роберт Д. (US), Рігер Джейсон М. (US)
(22) Дата подання заявки:	13.06.2007	(73) Власник(и):	ДОГВУД ФАРМАСЬЮТИКАЛЗ, ІНК, 310 4 th St. NE, Suite 201 Charlottesville, VA 22902 (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.04.2014	(74) Представник:	Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	60/805,030, 11/811,823, 60/805,564	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/021548 A (ADENOSINE THERAPEUTICS LLC [US]; WANG GUOQUAN [US]; RIEGER JAYSON M [US]), 10.03.2005 WO 2006/091897 A (ADENOSINE THERAPEUTICS LLC [US]; WANG GUOQUAN [US]; RIEGER JAYSON M [US]), 31.08.2006 US 2005/0065341 A1 (WANG et al.), 24.03.2005
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.06.2006, 12.06.2007, 22.06.2006		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.02.2009, Бюл.№ 3		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.04.2014, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2007/013849, 13.06.2007		

(54) ЗАМІЩЕНІ 8-[6-АМІНО-3-ПІРИДИЛ]КСАНТИНИ

(57) Реферат:

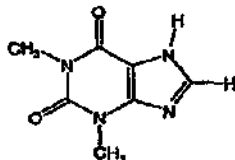
Заявлений винахід стосується заміщених 8-[6-аміно-3-піридил]ксантинів та фармацевтичних композицій, що є селективними антагоністами рецепторів A_{2B} аденозину (AR). Ці сполуки та композиції є корисними як фармацевтичні агенти.

UA 105164 C2

Ця заявка заявляє на права попередньої патентної заявки США № 60/805,030, зареєстрованої 16.06.2006, та попередньої патентної заявки США № 60/805,864, зареєстрованої 22.06.2006, зміст котрих уведено тут як посилання.

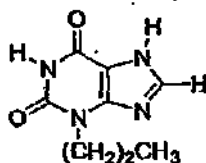
Заявлений винахід стосується заміщених 8-[6-аміно-3-піридил]ксантинів та фармацевтичних композицій, що є селективними антагоністами рецепторів A_{2B} аденозину (AR). Ці сполуки та композиції є корисними як фармацевтичні агенти.

Алкілксантин теофілін (нижче), слабкий неселективний антагоніст аденозину



(Дивись Linden, J., et al, Cardiovascular Biology of Purines, eds. G. Burnstock, et al, 1998, pp 1-20), є корисним терапевтично для лікування астми. Однак, його застосування асоційоване з неприємною побічною дією, як-то безсоння та діурез. В останні роки застосування теофіліну як бронходилататору для полегшення астми, витиснено ліками інших класів, наприклад, селективними підренергічними агоністами, кортикостероїдами, та нещодавно, антагоністами лейкотриєнів. Ці сполуки також мають обмеження. Тому, розробка ліків типу теофіліну зі зменшеною побічною дією є бажаною. Виявлено, що теофілін та його близький аналог кофеїн блокують ендogenous дію аденозину, діючи як локальні модулятори рецепторів аденозину у мозку та інших органах у терапевтично корисних дозах. Аденозин активує чотири підтипи сполучених з G-білком рецепторів аденозину (AR), $A_1/A_{2A}/A_{2B}/A_3$.

Енпрофілін (нижче) є ще одним прикладом ксантину, який, як повідомлено, блокує рецептори аденозину A_{2B} та є застосовуваним для лікування астми.



Також показано LaNoue et al (патент США № 6,060,481), що селективні антагоністи аденозину A_{2B} є корисними для поліпшення чутливості до інсуліну у пацієнта.

Повідомлено, що терапевтичні концентрації теофіліну або енпрофіліну блокують A_{2B} -рецептори людини, та припущено, що антагоністи, селективні для цього підтипу, можуть мати потенційне застосування як антиастматичні агенти. (Дивись Feoktistov, I., et al; Pharmacol Rev. 1997, 49, 381-402; та Robeva, A.S., et al, Drug Dev. Res. 1996, 39, 243-252). Енпрофілін має повідомлене значення K_i 7 мкМ та є почасти селективним у зв'язуванні до AR людини A_{2B} . (Дивись Robeva, A.S., et al. Drug Dev. Res. 1996, 39, 243-252 та Linden, J., et al., Mol. Pharmacol. 1999, 56, 705-713). A_{2B} -AR експресуються у деяких мастоцитах, як-то лінія BR мастоцитоми клітин собак, котрі виявлені як відповідні за запуск гострої мобілізації та дегрануляції Ca^{2+} . (Дивись Auchampach, J.A., et al, Mol. Pharmacol 1997, 52, 846-860 та Forsyth, P., et al, Inflamm. Res. 1999, 48, 301-307). A_{2B} -AR також запускають мобілізацію Ca^{2+} , та приймають участь в уповільненому DL8 вивільненні з мастоцитів людини НМС-1. Іншими функціями, асоційованими з A_{2B} -AR, є регуляція росту клітин та експресія гена, (Дивись Neary, J., et al., Trends Neurosci. 1996; 19, 13-18) залежна від ендотелію вазодилатація (Дивись Martin, P.X., et al, J. Pharmacol Exp. Ther. 1993, 265, 248-253), та секреція рідини з кишкового епітелію. (Дивись Strohmeier, G.R., et al, J. Biol. Chem. 1995, 270, 2387-2394). Аденозин, діючи через A_{2B} AR, як також повідомлено, стимулює проникність хлориду у клітини, що експресують регулятор транспорту кістозного фіброзу. (Дивись Clancy, J.P., et al, Am. J. Physiol 1999, 276, C361-C369.).

Нещодавно Linden et al (патент США № 6,545,002) описали нову групу сполук та фармацевтичних композицій, що є селективними антагоністами A_{2B} -рецепторів аденозину (AR).

Хоча селективні стосовно підтипів рецепторів аденозину зонди є тільки для AR A_1 , A_{2A} , та A_3 , кілька селективних антагоністів є відомими для рецептору A_{2B} . Тому, існує постійна необхідність у сполуках, що є селективними антагоністами рецептору A_{2B} .

Заявлений винахід стосується заміщених 8-[6-аміно-3-піридил]ксантинів або стереоізомерів чи фармацевтично прийнятних солей, що діють як антагоністи рецепторів аденозину A_{2B} .

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять сполуку заявленого винаходу або її стереоізомер чи фармацевтично прийнятну сіль у комбінації із фармацевтично прийнятним наповнювачем. Крім того, винахід стосується терапевтичного способу лікування патологічного стану або симптому у ссавця, як-то людини, де активність, наприклад,

надактивність, A_{2B} -рецепторів аденозину призводить до одного або більше симптомів патології, а антагонізм (тобто, блокування) є потрібним для полегшення таких симптомів. Тому, заявлений винахід стосується способу лікування хвороб, який полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки заявленого винаходу або її стереоізомеру або

5 фармацевтично прийнятної солі, де хворобу вибрано з астми, алергії, алергічних хвороб (як-то, алергічний риніт та синусит), автоімунної хвороби (наприклад, вовчак), діарейних хвороб, резистентності до інсуліну, діабету (наприклад, типу I та типу II), попередження дегрануляції мастоцитів, асоційованої з ішемічними/реперфузійними пошкодженнями, серцевого нападу, інгібування ангиогенезу у неопластичних тканинах, та інгібування ангиогенезу при діабетичній

10 ретинопатії або гіпербаричній індукованій киснем ретинопатії.

Винахід стосується нової сполуки заявленого винаходу для застосування у терапії.

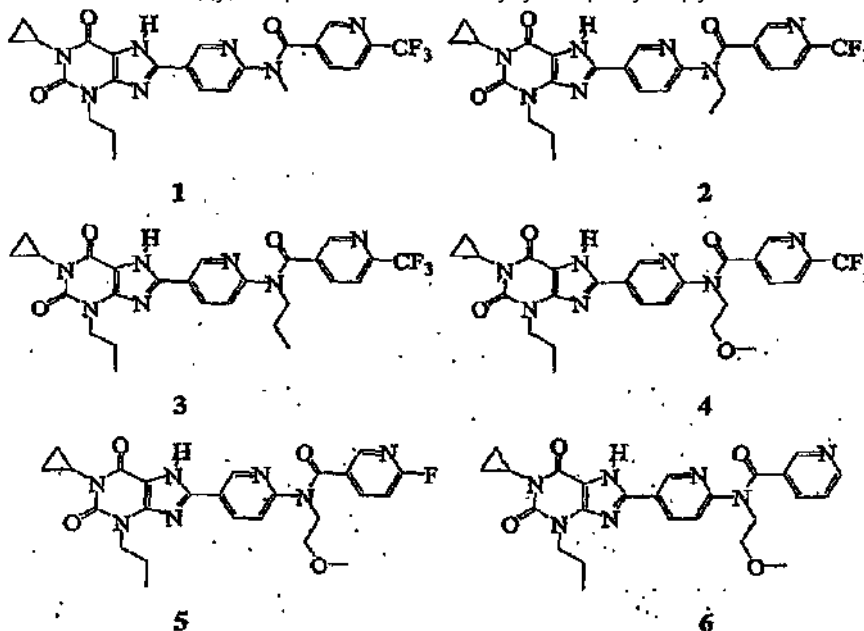
Винахід також стосується застосування нової сполуки заявленого винаходу для виробництва медикаменту для лікування патологічного стану або симптому у ссавця, що асоційовано зі шкідливою активацією або активністю A_{2B} -рецепторів.

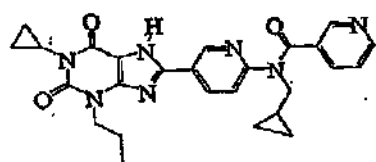
15 Винахід також охоплює спосіб, який полягає у контакті сполуки заявленого винаходу, що необов'язково має радіоактивний ізотоп (нуклід), як-то, наприклад, тритій, радіоактивний йод (наприклад, ^{125}I) для аналізів зв'язування або для спектрального відображення) тощо, з цільовими ділянками A_{2B} -рецепторів аденозину, що містять вказані рецептори, *in vivo* або *in vitro*, для зв'язування з вказаними рецепторами. Мембрани клітин, що містять зв'язані ділянки

20 A_{2B} -рецепторів аденозину можна застосовувати для виміру селективності тест-сполук стосовно підтипів рецепторів аденозину або їх можна застосовувати як засоби для ідентифікації потенційних терапевтичних агентів для лікування хвороб або станів, асоційованих із посередництвом A_{2B} -рецептору, контактуванням вказаних агентів із вказаними радіолігандами та рецепторами, та виміром ступеню заміщення радіоліганду та/або зв'язування агента.

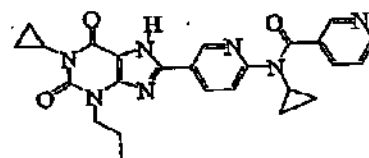
25 Заявники виявили, що показані нижче заміщені 8-[6-аміно-3-піридил]ксантини можуть бути корисними для лікування хвороб або станів, асоційованих зі шкідливою активацією або активністю A_{2B} -рецепторів.

Згідно з аспектом винаходу, запропоновано сполуку вибрану з групи:

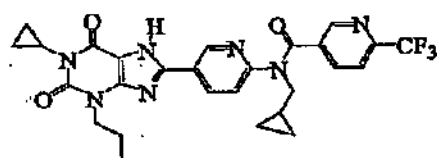




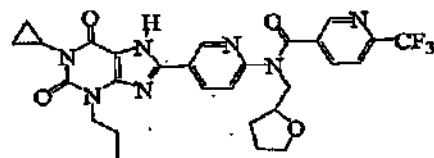
7



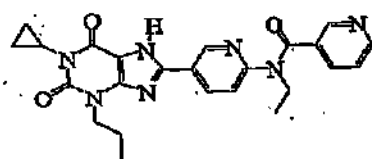
8



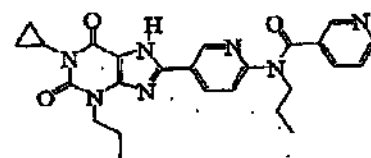
9



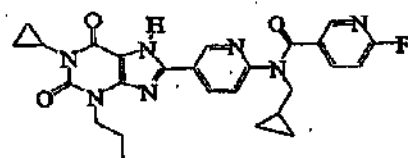
10



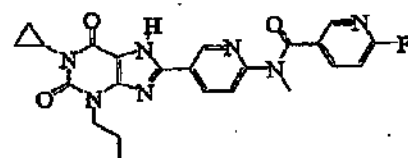
11



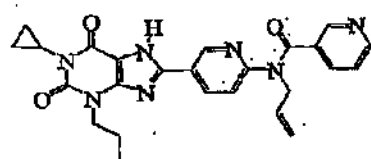
12



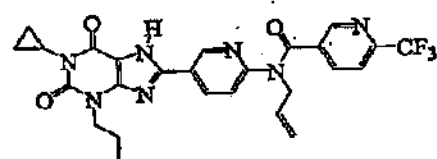
13



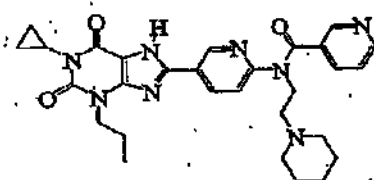
14



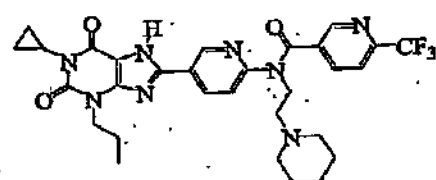
15



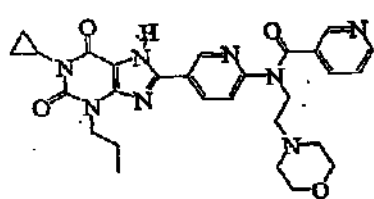
16



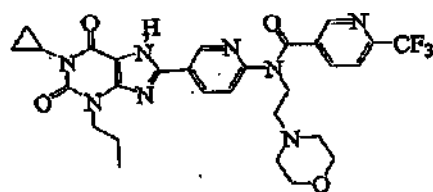
17



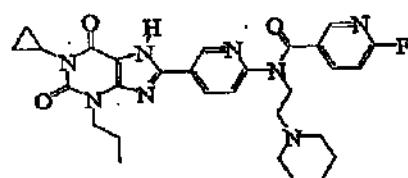
18



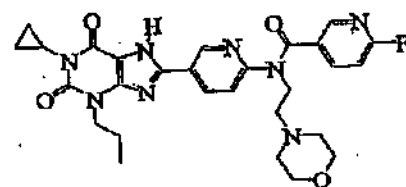
19



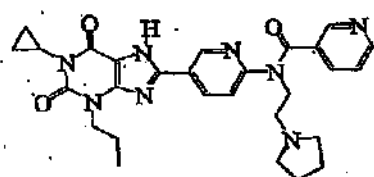
20



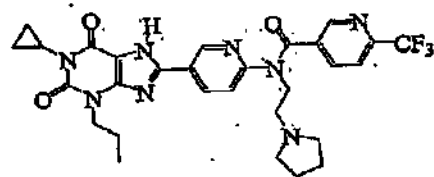
21



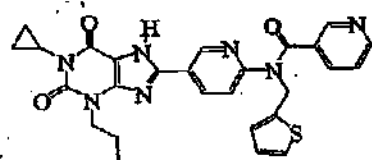
22



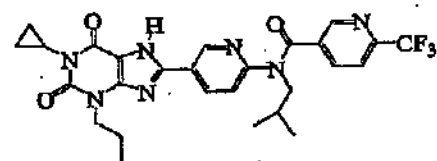
23



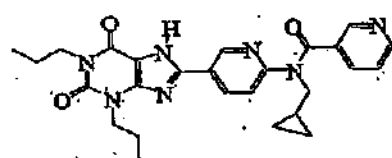
24



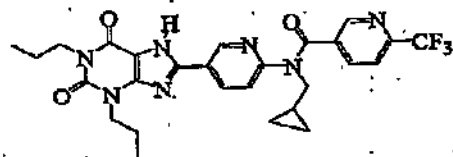
25



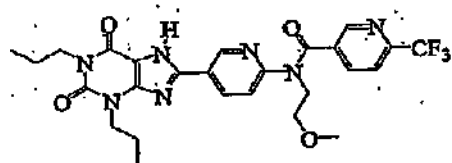
26



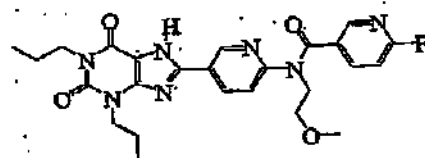
27



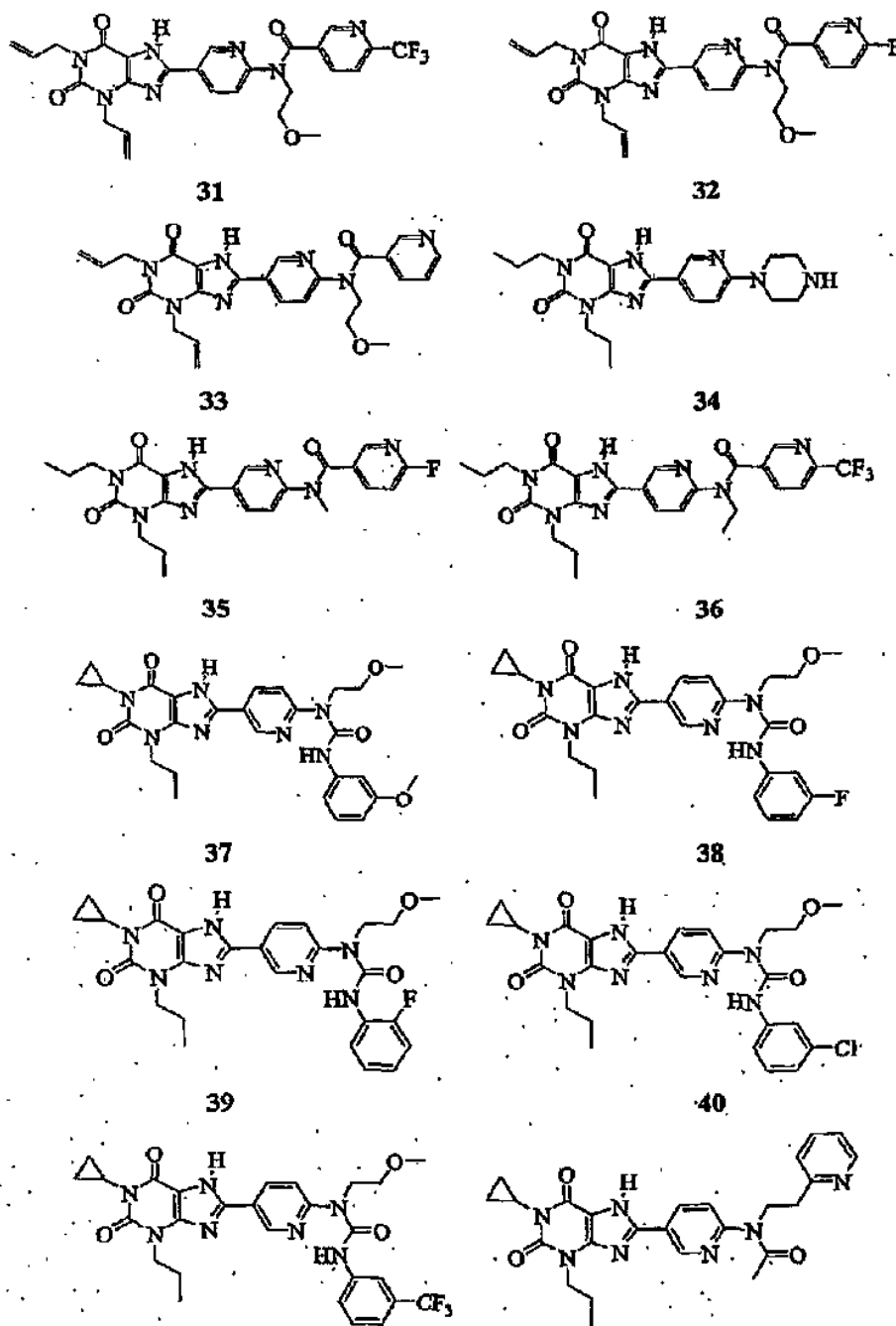
28



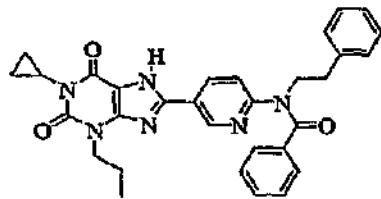
29



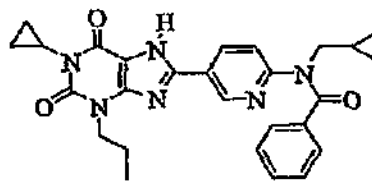
30



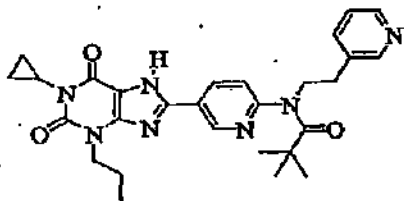
41 42



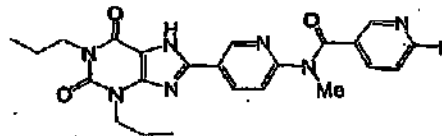
43



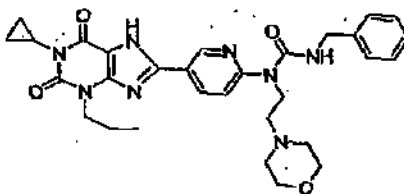
44



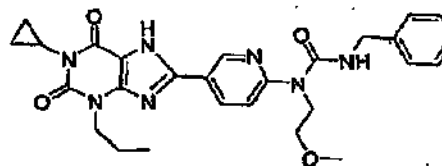
45



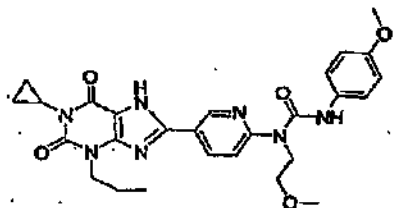
46



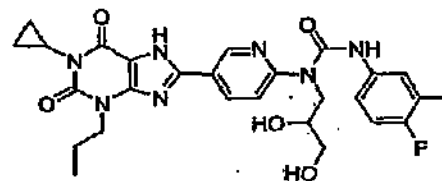
47



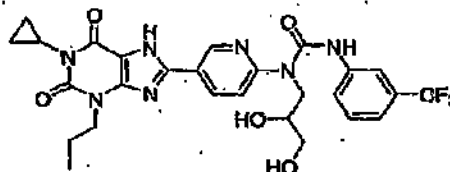
48



49



50



51

або її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

- Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано фармацевтичні композиції, що містять: (а) терапевтично ефективну кількість описаної вище сполуки; та (б) фармацевтично прийнятний наповнювач.

- Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано терапевтичний спосіб попередження або лікування патологічного стану або симптому у ссавця, де наявна активність рецепторів аденозину A_{2B} та є потрібним антагонізм їх дії, який полягає у застосуванні до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки заявленого винаходу.

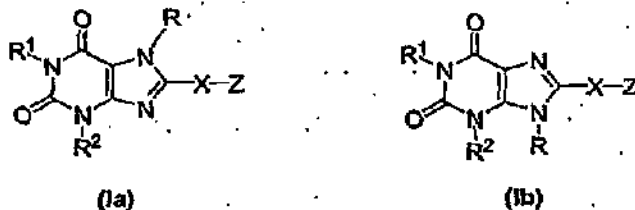
- Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано спосіб лікування хвороби, який полягає у застосуванні терапевтично ефективної кількості принаймні одної сполуки заявленого винаходу або її стереоізомеру або фармацевтично прийнятної солі, де хворобу вибрано з астми, алергії, алергічних хвороб як-то, алергічний риніт та синусит), автоімунної хвороби (наприклад, вовчак), діарейних хвороб, резистентості до інсуліну, діабету (наприклад, типу I та типу II), попередження дегрануляції мастоцитів, асоційованої з ішемічними/реперфузійними пошкодженнями, серцевого нападу, інгібування ангіогенезу у неопластичних тканинах, та інгібування ангіогенезу при діабетичній ретинопатії або гіпербаричній індукованій киснем ретинопатії.

- Згідно з ще одним аспектом винаходу, запропоновано сполуку заявленого винаходу для застосування у терапії.

Згідно з ще одним аспектом, запропоновано застосування сполуки винаходу для виробництва медикаменту, корисного для лікування хвороби у ссавця.

Слід розуміти, що будь-який аспект або особливість заявленого винаходу у всякому разі, що характеризуються як кращі або не характеризуються як кращі, можуть бути поєднаним з будь-яким іншим аспектом або особливістю винаходу, у всякому разі така інша особливість характеризується як краща або не характеризується як краща.

Як ясно спеціалісту, імідазольне кільце сполук заявленого винаходу може існувати у таутомерних формах або як таутомери, та тому це також охоплено рамками винаходу. Таутомерні ізомери є представленими як структури (Ia) та (Ib):



де R, R¹, R², X, та Z визначені тут.

Визначення одної сполуки, як слід розуміти, означає також її відповідний таутомер. Спеціалістам ясно, що сполуки винаходу, що мають хіральний центр, можуть існувати та бути виділеними в оптично активних та рацемічних формах. Деякі сполуки можуть виявляти поліморфізм. Слід розуміти, що заявлений винахід стосується будь-яких рацемічних, оптично-активних, поліморфних або стереоізомерних форм, або їх суміші, стосовно сполук винаходу, котрі виявляють корисні властивості, описані тут; добре відомо у рівні техніки, як отримати оптично активні форми (наприклад, розділенням рацемічної форми способами перекристалізації, синтезом з оптично-активних вихідних матеріалів, хіральним синтезом, або хроматографічним розділенням, застосовуючи хіральну стаціонарну фазу) та як визначити терапевтичну активність, застосовуючи стандартні описані тут тести або застосовуючи інші подібні тести, котрі є добре відомими у рівні техніки.

Ссавці та пацієнти охоплюють тепло-кровних ссавців, що звичайно перебувають під медичним наглядом (наприклад, людей та домашніх тварин). Приклади ссавців охоплюють (а) кішок, собак, коней, корів, та людини та (b) людину.

"Лікування" охоплює лікування стану хвороби у ссавця, а зокрема: (а) попередження стану хвороби ссавця, зокрема, коли так ссавець є схильним до стану хвороби, але не має ще діагнозу; (b) інгібування стану хвороби, наприклад, затримка його розвинення; (c) полегшення стану хвороби, наприклад, регрес стану хвороби до досягнення потрібного результату; та/або (d) усунення стану хвороби, наприклад, припинення стану хвороби та/або її дії. Лікування також охоплює полегшення симптому хвороби (наприклад, зменшення болю або нездужання), де таке полегшення може або ні безпосередньо діяти на хворобу (наприклад, причину, хід, виразність, тощо).

"Фармацевтично прийнятні солі" стосуються похідних розкритих сполук, де вихідну сполуку модифікують до солей її кислоти або основи. Приклади фармацевтично прийнятних солей охоплюють, але без обмеження, солі основних залишків мінеральних або органічних кислот, як-то аміни; лужні або органічні солі кислотних залишків, як-то карбонових кислот; тощо. Фармацевтично прийнятні солі охоплюють звичайні нетоксичні солі або солі четвертинного амонію вихідної сполуки, утворені, наприклад, з нетоксичних неорганічних або органічних кислот. Наприклад, такі звичайні нетоксичні солі охоплюють, але без обмеження, похідні від неорганічних та органічних кислот, вибраних з групи: 1,2-етандисульфонова, 2-ацетоксибензойна, 2-гідроксіетансульфонова, оцтова, аскорбінова, бензенсульфонова, бензойна, карбонатна, лимонна, едетова, етандисульфонова, етансульфонова, фумарова, глюкогептонова, глюконова, глутамінова, гліколева, гліколіларсанілова, гексилрезорцинова, гідрабамінова, бромідна; хлоридна, йодидна, гідроксималеїнова, гідроксинафтойна, ізетіонова, молочна, лактобіонова, лаурилсульфонова, малеїнова, яблучна, мигдальна, метансульфонова, напсилова, нітратна, щавлева, памова, пантотенова, фенілоцтова, фосфатна, полігалактуринона, пропіонова, саліцилова, стеаринова, субоцтова, бурштинова, сульфамінова, сульфанілова, сульфатна, дубильна, винна, та толуенсульфонова.

Фармацевтично прийнятні солі заявленого винаходу можна синтезувати з вихідної сполуки, що містить основну або кислотну частину звичайними хімічними способами. Загалом, так солі можна отримувати реакцією вільної кислоти або основи цих сполук зі стехіометричною кількістю прийнятної основи або кислоти у воді або органічному розчиннику, або у їх суміші; загалом, неводні середовища, як-то етер, етилацетат, етанол, ізопропанол, або ацетонітрил є кращими.

Перелік придатних солей є виявленим у Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, p 1445, розкриття якої уведено як посилання.

"Терапевтично ефективна кількість" охоплює кількість сполуки заявленого винаходу, що є ефективною при застосуванні поодиноці або у комбінації для лікування перерахованих тут показань. "Терапевтично ефективна кількість" також охоплює кількість комбінації заявленої сполуки, що є ефективною для лікування потрібного показання. Комбінація сполук є переважно синергічною комбінацією. Синергія, що описано, наприклад, Chou та Talalay, Adv; Enzyme Regul. 1984, 22:27-55, відбувається, коли дія сполуки при застосуванні у комбінації є більше адитивної дії сполуки при застосуванні як одиничного агента. Загалом, синергічна дія є краще показана при субоптимальній концентрації сполуки. Синергія може бути виражена, як нижча цитотоксичність, збільшена дія або деяка інша корисна дія комбінації порівняно з індивідуальними компонентами.

Конкретні та кращі значення, перераховані для радикалів, замісників та меж, є тільки для ілюстрації; вони не обмежують інших визначених значень або інших значень у визначених межах для радикалів та замісників.

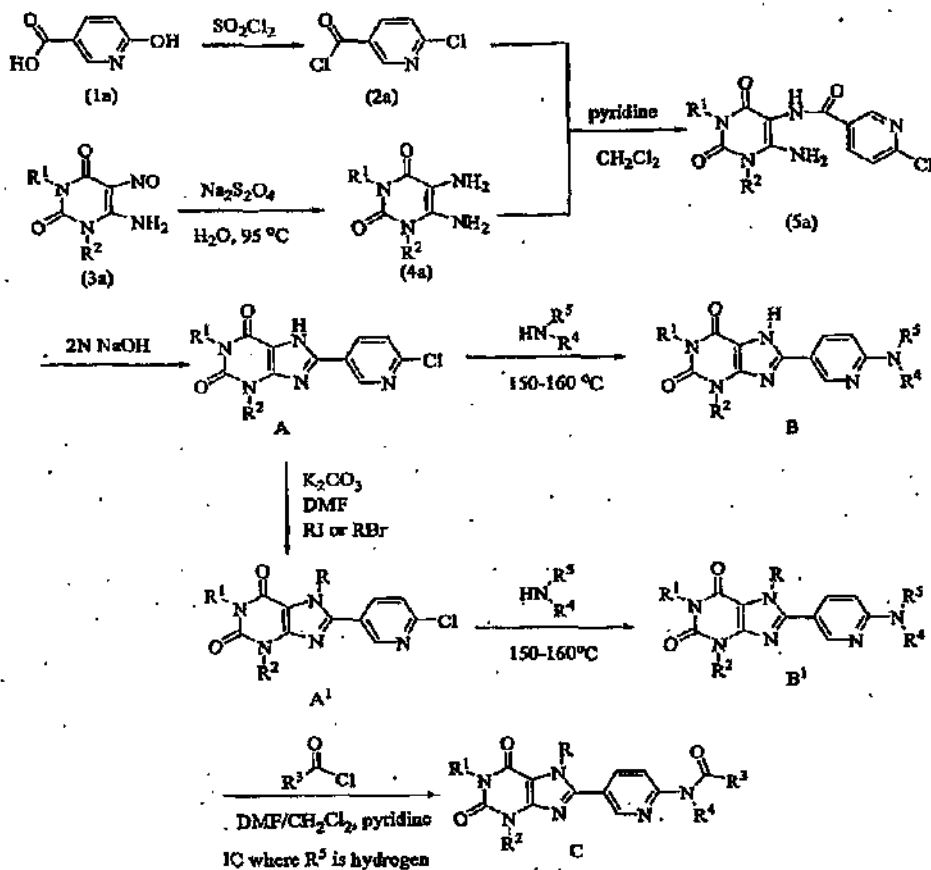
Синтез

Сполуки заявленого винаходу можна отримувати способами, описаними у US2005/0065341, вміст якого уведено тут як посилання.

Сполуки заявленого винаходу можна також отримувати способами, описаними у P. J. Scammells, et al, J. Med. Chem, 37, 2704-2712 (1994). Діаміно-1,3-дизаміщений урацил ацилюють 6-хлорнікотиноїлхлоридом у піридині при 5 °C, отримуючи сполуки формули (5a). Утворений амід (5a) циклізують при кипінні під зворотним холодильником у водному розчині натрій гідроксиду, отримуючи сполуку A. 6-Хлорнікотиноїлхлорид отримують при кипінні під зворотним холодильником 6-гідроксинікотинової кислоти у тіонілхлориді, застосовуючи ДМФ як каталізатор як показано у схемі реакцій 1. Сполуку A можна алкілувати алкілбромідом або йодидом, отримуючи сполуки формули A¹. Сполуки A або A¹ реагують із заміщеним аміном при 150-160 °C у тубі під тиском з утворенням сполуки формули B або B¹. Сполуки формули B¹, де R⁴ – гідроген, можуть реагувати з ацилхлоридом, даючи сполуки, де R⁴ – -C(O)R⁵ (C).

схема реакцій 1, pyridine – піридин, DMF – ДМФ, or – або, where – де, hydrogen – гідроген

[0036] REACTION SCHEME 1



Скорочення:

^{125}I ABA	^{125}I N ⁶ -4-амінобензил)-аденозин
^{125}I -ABOPX	^{125}I -3-(4-аміно-3-йодбензил)-8-оксиацетат-1-пропіл-ксантин
AR	рецептор аденозину
CGS	216802-[4-[(2-карбоксietил)феніл]етил-аміно]-5N7iV'-етилкарбамоїл аденозин
CPX	8-циклопентил-1,3-дипропілксантин
DMEM	модифіковане Дульбекко середовище Ігла
ДМФ	N, N-диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
ЕДТА	етилендіамінтетраацетат
НЕК-клітини	клітини нирок ембріона людини
K _i	константа рівноваги інгібування
NECA	5'-(N-етилкарбамоїл)аденозин
R-VIA	R-N ⁶ - -фенілізопропіладенозин
TEA	триетиламін
ТШХ.	тонко-шарова хроматографія
ZM 241385	4-(2-[7-аміно-2-{фурил}{1,2,4}триазоло{2,3-а}{1,3,5}триазин-5-іламіноетил)фенол

Сполуки заявленого винаходу можна формувати як фармацевтичні композиції та застосовувати до ссавця, як-то людини, у різних формах, адаптованих до вибраного шляху застосування, наприклад, перорально або парентерально, внутрішньовенно, внутрішньом'язово, місцево, інгаляційно або підшкірно. Приклади фармацевтичних композицій є у "Remington: The Science та Practice of Pharmacy", A. Gennaro, ed., 20th edition, Lippincott, Williams & Wilkihs, Philadelphia, PA.

Тому заявлені сполуки можна застосовувати системно, наприклад, перорально, у комбінації із фармацевтично прийнятним наповнювачем, як-то інертний розріджувач або засвоюваний їстівний носій. Вони можуть бути інкапсульованими у твердих чи м'яких желатинових капсулах, можуть бути спресованими у таблетки або можуть бути уведеними безпосередньо з їжею. Для перорального терапевтичного застосування, активна сполука може бути поєднаною з одним або більше наповнювачами та застосовуваною у формі таблеток для ковтання, букальних таблеток, пастилок, капсул; еліксирів, суспензій, сиропів, облаток, тощо. Такі композиції та препаратів містять принаймні 0,1 % активної сполуки. Вміст композицій та препаратів може, безумовно, варіювати і бути приблизно між 2 – 60 мас. % даної форми одиничної дози. Кількість активної сполуки у такій терапевтично корисній композиції є такою, щоб отримати ефективну дозу.

Таблетки, пастилки, пілюлі, капсули, тощо можуть також містити нижченаведене: зв'язуючі, як-то камедь трагаканту, гуміарабік, кукурудзяний крохмаль або желатин; наповнювачі, як-то дикальцій фосфат; дезинтегратор, як-то кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, альгінова кислота тощо; лубрикант, як-то магній стеарат; та. підсолоджувач, як-то сахароза, фруктоза, лактоза або аспартам або ароматизатор, як-то м'ята, олія гаультерії або вишні. Коли формою одиничної дози є капсула, вона може містити, на додаток до вищенаведених матеріалів, рідкий носій, як-то рослинна олія або поліетиленгліколь. Різні інші матеріали можуть бути для покриття, або іншої модифікації фізичної форми твердої одиничної дози. Наприклад, таблетки, пілюлі або капсули можуть бути покритими желатином, воском чи цукром тощо. Сироп або еліксир можуть містити активну сполуку, сахарозу або фруктозу як підсолоджувач, метил-та пропілпарабени як консерванти, барвник та ароматизатор, як-то вишневий або апельсиновий. Безумовно, будь-який матеріал, застосовуваний у отриманні будь-якої форми одиничної дози повинен бути фармацевтично прийнятним та по суті нетоксичним у застосовуваній кількості. На додаток, активна сполука може бути уведеною у препарат з безперервним вивільненням та пристрої.

Активну сполук можна також застосовувати внутрішньовенно або інтраперитонеально вливанням або ін'єкціями. Розчини активної сполуки або її солі можна отримувати у воді, необов'язково змішаною із нетоксичною ПАР Дисперсії можна також отримувати у гліцерині, рідкому поліетиленгліколі, триацетині та їх суміші та у олії. У звичайних умовах зберігання та застосування, ці препарати містять консервант для попередження росту мікроорганізмів.

Фармацевтичні придатні для ін'єкції чи вливання форми дозування охоплюють стерильні водні розчини або дисперсії, або стерильні порошки, що містять активний інгредієнт, котрі є адаптованими для негайного отримання стерильних розчинів або дисперсій для вливання або

ін'єкцій, необов'язково інкапсульованих у ліпосомах. В усіх випадках форма дозування повинна бути стерильною, текучою та стабільною в умовах виробництва та зберігання. Рідким носієм або середовищем може бути розчинник або рідке дисперсійне середовище, що містить, наприклад, воду, етанол, поліол (наприклад, гліцерин, пропіленгліколь, рідкий поліетиленгліколі, тощо), рослинні олії, нетоксичні гліцерил-естери та їх придатні суміші. Текучість препарату можна підтримувати, наприклад, утворенням ліпосом, підтримкою потрібного розміру частинок у випадку дисперсій або застосуванням ПАР. Попередження дії мікроорганізмів може бути за допомогою різних антибактеріальних та антигрибкових засобів, як-то, парабени, хлорбутанол, фенол, сорбінова кислота, тимеросал, тощо. У багатьох випадках це містить ізотонічні засоби, наприклад, цукри, буфери або натрій хлорид. Подовженого поглинання композицій для ін'єкцій можна досягти застосуванням у композиціях засобів затримованого поглинання, як-то, алюміній моностеарат та желатин.

Стерильні розчини для ін'єкцій отримують введенням активної сполуки у потрібній кількості у прийнятний розчинник з різними іншими інгредієнтам, переліченими вище, якщо потрібно, а потім фільтр-стерилізацією. У випадку стерильних порошоків для отримання стерильних розчинів для ін'єкцій, кращими способами отримання є вакуумна сушка та сушка сублімацією, котрі дають порошок активного інгредієнта з будь-яким додатковим потрібним інгредієнтом у раніше стерильно-фільтрованих розчинах.

Для місцевого застосування заявлені сполуки можуть бути у чистій формі, тобто коли вони є рідинами. Однак, загалом бажано застосовувати їх на шкіру як композиції, у комбінації із дерматологічно прийнятним носієм, котрий може бути твердим або рідким.

Корисні тверді носії охоплюють мілко подрібнені тверді матеріали, як-то тальк, глина, мікрористалічна целюлоза, силіцій діоксид, алюміній оксид тощо. Корисні рідкі носії охоплюють воду, спирти або гліколі або водно-спиртові/гліколеві суміші, у котрих заявлені сполуки можна розчиняти або диспергувати на ефективному рівні, необов'язково за допомогою нетоксичної ПАР. Ад'юванти, як-то ароматизатори та додаткові антимікробні агенти можна додавати для оптимізації препарату для застосування. Утворені рідкі композиції можна наносити тампонами, застосовувати як просочені бандажі та інші матеріали для перев'язування або розпилювати на вражену зону, застосовуючи розпилювачі. Загусники, як-то синтетичні полімери, жирні кислоти, солі та естери жирних кислот, жирні спирти, модифікована целюлоза або модифіковані мінеральні матеріали можна також застосовувати з рідкими носіями з утворенням паст, гелів, мазі, мила, тощо, для нанесення безпосередньо на шкіру.

Приклади корисних дерматологічних композицій, котрі можна застосовувати для нанесення сполуки заявленого винаходу на шкіру, є відомими; наприклад, дивись Jasquet et. al. (патент США № 4,608,392), Geria (патент США № 4,992,478), Smith et al. (патент США № 4,559,157) та Wortzman (патент США № 4,820,508). Корисні дози сполук заявленого винаходу можна визначати порівнянням їх активності *in vitro* та активності *in vivo* у тваринних моделях. Способи екстраполяції ефективного дозування у мишей та інших тварин до людей є відомими; наприклад, дивись патент США № 4,938,949.

Загалом, концентрація сполук заявленого винаходу у рідких композиціях, як-то лосьйон, повинна бути (а) приблизно 0,1-25 мас. % та (b) приблизно 0,5-10 мас. %. Концентрація у напівтвердій або твердій композиції, як-то гель або порошок, повинна бути (а) приблизно 0,1-5 мас. % та (b) приблизно 0,5-2,5 мас. %.

Кількість сполуки або її активної солі або похідного, потрібна для застосування у лікуванні залежить не тільки ввід конкретної вибраною сполуки або солі, але також шляху застосування, природи лікованого стану, віку та стану пацієнта, та повинна бути вибраною на розсуд лікаря або клініциста. Загалом, однак, придатна доза повинна бути у межах (а) приблизно 1,0-100 мг/кг маси тіла на добу, (b) приблизно 10-75 мг/кг маси тіла на добу, та (c) приблизно 5-20 мг/кг маси тіла на добу.

Сполуку можна звичайно застосовувати у формі одиничної дози; наприклад, таблетки, що містить (а) приблизно 4-400 мг, (b) приблизно 10-200 мг, та (c) приблизно 20-100 мг активного інгредієнта на форму одиничної дози.

В ідеалі, активний інгредієнт слід застосовувати до досягнення пікової концентрації у плазмі активної сполуки (а) приблизно 0,02-20 pM, (b) приблизно 0,1-10 pM, та (c) приблизно 0,5-5 мкМ. Цих концентрацій можна досягти, наприклад, внутрішньовенною ін'єкцією 0,005-0,5 % розчину активного інгредієнту, або перорально застосовувати як болюс, що містить приблизно 4-400 мг активного інгредієнта. Сполуки винаходу можна також застосовувати інгаляціями з інгалятора, пристрою для вдихання, розпилювачу або упаковки під тиском або іншими засобами розподілу аерозолі спрею. Упаковки під тиском можуть містити придатний пропелент, як-то карбон діоксид або інший придатний газ. У випадку аерозолі під тиском, одиничну дозу можна

визначати підбором умов для випуску вимірюваної кількості. Інгалатори, пристрої для вдування, розпилювачі описані у фармацевтичних довідниках, як-то Remington's Pharmaceutical Sciences Volumes 16 (1980) або 18 (1990) Mack Publishing Co. Потрібна доза може звичайно бути
 5 одиничною дозою або як поділеними дозами, застосовуваними з прийнятними інтервалами, наприклад, два, три, чотири або більше піддоз на добу. Піддоза сама може бути поділеною, наприклад, на ряд дискретних неточних застосувань; як-то багатократними інгаляціями з пристрою для вдування або застосуванням крапель в очі.

Усі патенти, патентні заявки та

10 Джерела інформації, наведені в описі є уведеними як посилання. У випадку будь-якого протиріччя представлене розкриття, у тому числі будь-яке визначення тут, повинне превалювати.

Винахід описано різними конкретними та кращими втіленнями та способами. Однак, слід розуміти, що варіації та модифікації можна отримати без виходу за рамки винаходу.

Приклади

15 Фармакологія

Здатність сполук винаходу діяти як антагоністи A_{2B} -рецептору аденозину можна визначати, застосовуючи фармакологічні моделі, котрі є добре відомими, або способами тестування, описаними нижче.

20 кДНК A_{2B} -рецептору щурів субклонували у плазмідну експресії pDoubleTrouble способами, описаними у Robeva, A. et al, Biochem. Pharmacol., 51. 545-555 (1996). Плазмідну ампліфікували у компетентних клітинах JM109 та плазмідну ДНК виділяли, застосовуючи колонки Wizard Megaprep (Promega Corporation, Madison, WI).

A_{2B} -рецептори аденозину вводили у клітини НЕК-293 за допомогою ліпофектину як описано Feigner, P. L. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 84, 7413-7417 (1987).

25 Культура клітин

Трансфектовані НЕК-клітини вирощували у зволоженій атмосфері 5 % CO_2 /95 % O_2 при температурі 37 °C. Колонії були вибрані за ростом клітин у 0,6 мг/мл G418. Трансфектовані клітини тримали у DMEM, доповненому живильною сумішшю Hams F12 (1/1), 10 % сироватки новонародженого теляти, 2 мМ глутаміну та 50 IU/мл пеніциліну, 50 мг/мл стрептоміцину, та 0,2
 30 мг/мл генетицину (G418, Boehringer Mannheim). Клітини культивували у круглих планшетах діаметром 10 см та субкультивували при зростанні конфлюентності (приблизно через 72 години).

Дослідження зв'язування радіоліганду

35 Стосовно A_{2B} -рецепторів: Конфлюентні моношари клітин HEK-A_{2B} далі промивали PBS, а потім охолодженим льодом буфером А (10 мМ ГЕПЕС, 10 мМ ЕДТА, рН 7,4) з інгібіторами протеази (10 мкг/мл бензамідину, 100 мкМ фенілметансульфонілфлуориду, та 2 мкг/мл, кожного, апротиніну, пепстатину та лейпептину). Клітини гомогенізували у Polytron (Brihkmann) протягом 20 с, центрифугували при 30000 x g, та пелети промивали двічі буфером HE (10 мМ ГЕПЕС, 1 мМ ЕДТА, рН 7,4 з інгібіторами протеази). Кінцеву пелету ресуспендували у буфері
 40 HE, доповненому 10 % сахарози та заморожували в аліквотах при -80 °C Для аналізів зв'язування мембрани розморожували та розбавляли 5-10-кратно HE до кінцевої концентрації білку приблизно 1 мг/мл. Для визначення концентрації білку мембрани та альбумін сироватки корови розчиняли у 0,2 % NaOH/0,01 % SDS та білок визначали, застосовуючи флуоресценцію флуорескаміну. Stowell, C. P. et al., Anal. Biochem. 85, 572-580 (1978).

45 Аналізи насичення зв'язування для A_{2B} -рецепторів аденозину щура проводили із [³H]ZM214,385 (17 Кі/ммоль, Tocris Cookson, Bristol UK) (Ji, X. et al, Drug Design Discov. 16, 216-226 (1999)) або ¹²⁵I-ABOPX (2200 Кі/ммоль). Для отримання ¹²⁵I-ABOPX, 10 мкл 1 мМ ABOPX у метанолі/1 М NaOH (20:1) додавали до 50 мл 100 мМ фосфатного буферу, рН 7,3. Один або 2 мкМ Na¹²⁵I додавали, а потім 10 мкл 1 мг/мл хлораміну-Т у воді. Після інкубування 20 хвилин при
 50 кімнатній температурі 50 мкл 10 мг/мл Na-метабісульфіту у воді додавали для гасіння реакції. Реакційну суміш переносили на ВЕРХ-колонку C18, елюючи сумішшю метанолу та 5 мМ фосфату, рН 6,0. Через 5 хвил при 35 % метанолу концентрацію метанолу доводили до 100 % протягом 15 хвил. Непрореагований ABOPX елювали протягом 11-12 хвилин; ¹²⁵I-ABOPX елювали при 18-19 хвил, отримуючи 50-60 % відносно початкового ¹²⁵I.

55 В аналізах урівноваженого зв'язування співвідношення ¹²⁷I/¹²⁵I-ABOPX було 10-20/1. Експерименти зв'язування радіоліганду проводили у потроєнні з 20-25 мкг білку мембран у загальному об'ємі 0,1 мл буферу HE, доповненого 1 U/мл аденозиндеамінази та 5 мМ MgCl₂. Час інкубування був 3 годин при 21 °C. Неспецифічне зв'язування вимірювали у присутності 100 мкМ NECA. Конкурентні експерименти проводили з 0,6 нМ ¹²⁵I-ABOPX. Мембрани фільтрували
 60 на фільтрах Whatman GF/C збирачем клітин Brandell (Gaithersburg, MD) та промивали 3 рази

протягом 15-20 с охолодженим льодом буфером (10 mM Трис, 1 mM $MgCl_2$, pH 7,4). Значення V_{\max} та K_d розраховували інтерполяцією методом найменших квадратів для моделі одиничної ділянки зв'язування. Marquardt, D. M, J. Soc. Indust. Appl. Math., 11, 431-441, 21 (1963). Значення K_i для відмінних сполук були похідними від значень IK_{50} , як описано Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res., 8, 163-172 (1982). Дані повторних експериментів виражали як значення \pm СВ.

Стосовно інших рецепторів аденозину: [3H]CPX. Brans, R. F. et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 335. 59-63 (1987). ^{125}I -ZM241385 та ^{125}I -ABA застосовували в аналізах зв'язування радіолігандів з мембранами, похідними від клітин HEK-293, що експресують рекомбінантні AR щура A_1 , A_{2A} та A_3 , відповідно. Зв'язування [3H]R-N⁶-фенілізопропіладенозину Schwabe, U. et al, Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 313, 179-187 (1980). ([3H]A-PIA, Amersham, Chicago, IL) з A_1 -рецепторами з кортикальними церебральними мембранами щурів та [3H]CGS 21680. Jarvis, M.F. et al, J. Pharmacol. Exptl. Therap. 251. 888-893 (1989). (Dupont NEN, Boston, MA) з A_{2A} -рецепторами від стріарних мембран щурів проводили як описано. Аденозин-деаміназу (3 од/мл) було представлено при отриманні мембран мозку при попередньому інкубуванні 30 хвил при 30 °C, та при інкубуванні з радіолігандами. Усі нерадіоактивні сполуки спочатку розчиняли у ДМСО, та розбавляли буфером до кінцевої концентрації, де кількість ДМСО не перевищувала 2 %. Інкубування припиняли швидким фільтруванням через фільтри Whatman GF/B, збирачем клітин Brandell (Brandell, Gaithersburg, MD). Туби промивали три рази 3 мл буферу, кожну.

Принаймні 6 відмінних концентрацій конкуренту, що перекривають на 3 порядки величину, доведену прийнятно для IK_{50} кожної сполуки були застосовуваними. Значення IK_{50} , розраховували способом нелінійної регресії (Graph-Pad Prism, San Diego, CA), перетворювали у справжні значення K_i як описано. Linden, J., J. Cycl. Nucl. Res. 8:163-172 (1982). Коефіцієнти Хілла тестованих сполук були у межах 0,8 – 1,1.

Функціональний аналіз.

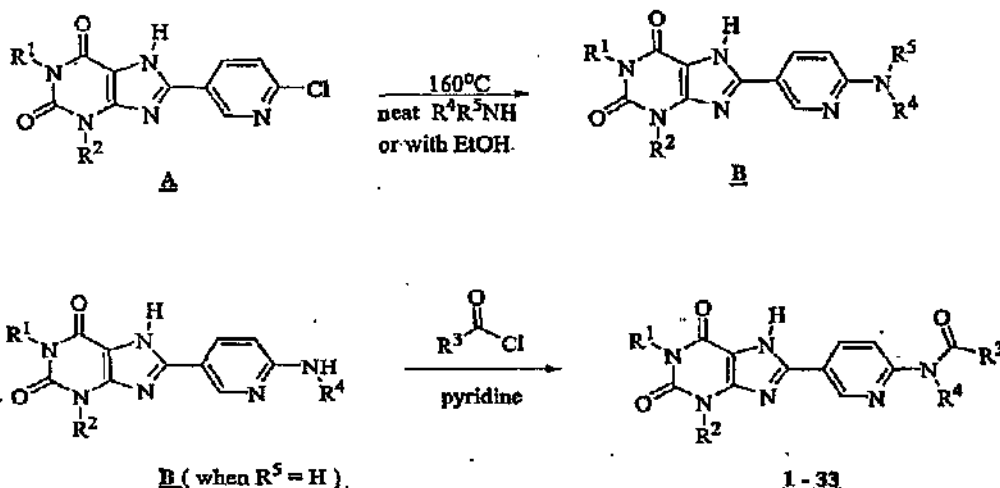
HEK- A_{2B} -клітини з одної конфлюєнтної колби T75 промивали буферованим фосфатом фізіологічним розчином Дульбекко (PBS) без Ca^{2+} та Mg^{2+} та тоді інкубували у HBSS без Ca^{2+} та Mg^{2+} з 0,05 % трипсину та 0,53 mM ЕДТА до відокремлення клітин. Клітини промивали двічі центрифугуванням при 250 x g у PBS та ресуспендували у 10 мл HBSS з 137 mM NaCl, 5 mM KCl, 0,9 mM $MgSO_4$, 1,4 mM $CaCl_2$, 3 mM $NaHCO_3$, 0,6 mM Na_2HPO_4 , 0,4 mM KH_2PO_4 , 5,6 mM глюкози, та 10 mM ГЕПЕС, pH 7,4 та Ca^{2+} -чутливим флуоресцентним індикатором індо-1-AM (5 мкМ) 37 °C протягом 60 хвил. Клітини промивали та ресуспендували у 25 мл HBSS без індикатору без доповнення 1 од/мл аденозин-деаміназою та тримали при кімнатній температурі. Антагоністи рецептору аденозину. отримані як 100X вихідні розчини у ДМСО або середовищі, додавали та клітини переносили у баню 37 °C на 2 хвилини. Тоді клітини (1 мільйон у 2 мл) переносили при перемішуванні у ковету і тримали при 37 °C у Aminco SLM 8000 спектрофлуорометрі (SML instruments, Urbana IL). Співвідношення флуоресценції індо-1, отримані при 400 та 485 нм (збудження, 332 нм) реєстрували, застосовуючи ширину щілини 4 нм. NECA додавали через 100 с урівноваження.

Акумуляція циклічного АМФ.

Створення циклічного АМФ проводили у буфері DMEM/ГЕПЕС (DMEM, що містить 50 mM ГЕПЕС, pH 7,4, 37 °C). Кожну лунку клітин далі промивали двічі буфером DMEM/ГЕПЕС, та тоді 100 мкл аденозин-деамінази (кінцева концентрація 10 IU/мл) та додавали 100 мкл розчинів роліпраму та цилостаміду (кожний при кінцевій концентрації 10 мкМ), а потім 50 мкл тест-сполуки (прийнятна концентрація) або буферу. Через 15 хвилин інкубування при 37 °C зупиняли видаленням середовища та додаванням 200 мкл 0,1 M HCl. Кислотні екстракти зберігали при -20 °C до аналізу. Кількості циклічного АМФ були визначені за протоколом, котрий застосовував білок зв'язування цАМФ (PKA) [van der Wenden et al, 1995], з невеликими модифікаціями. Аналізаційний буфер містив 150 mM K_2HPO_4 /10 mM ЕДТА/0,2 % альбуміну сироватки корів FV при pH. 7,5. Зразки (20 мл) інкубували протягом 90 хвилин при 0 °C. Інкувати фільтрували через скляні фільтри GF/C у збирачі клітин Brandell M-24: Фільтри додатково промивали 4 рази 2 мл 150 mM K_2HPO_4 /10 mM ЕДТА (pH 7,5, 4 °C). Перфоровані фільтри підраховували у сцинтиляційній рідині Packard Emulsifier Safe через 2 години екстракції. [0,071] Зразкові сполуки заявленого винаходу показані як активні у вищенаведеному тестуванні афінності.

Синтез та охарактеризування

neat – чистий, or with – або з, when – коли

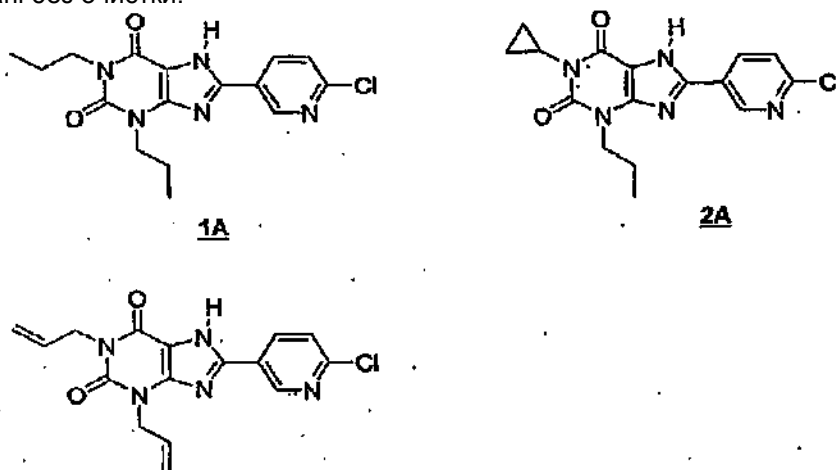


Протонну магнітну резонансну спектроскопію проводили на спектрометрі Varian-300 М Гц та спектри отримували у ДМСО- d_6 . Якщо не визначено інше, хімічні зсуви виражено як млн^{-1} униз від відносного значення млн^{-1} від ДМСО (2,5 млн^{-1}). Мас-спектрометрію з іонізацією електророзпиленням (IPE) проводили мас-спектрометром ThermoFinnigan LCQ.

Усі ксантинові похідні були гомогенними, як визначали, застосовуючи ТШХ (силікагель 60 F254, 0,25 мм, алюмінієва підкладка, EM Science, Gibbstown, NJ) та ВЕРХ (Shimadzu), застосовуючи Varian CIS 5 мікрон аналітичну колонку (4,6 мм x 150 мм) у системі розчинників з лінійним градієнтом, при швидкості потоку 1 мл/хвил. Системою розчинників була MeOH (0,1 % мурашина кислота): H_2O (0,1 % мурашина кислота). Піки визначали за допомогою УФ-поглинання при 300 нм та 254 нм. ЯМР та мас-спектри сумісні з показаною структурою.

Загальні способи отримання заміщених хлором піридилових сполук А.

6-Хлорнікотинілоїлхлорид, отриманий з 6-гідроксинікотинової кислоти (1,444г, 10,4 ммоль), у дихлорметані (20 мл) додавали краплями до розчину 5,6-діаміно-1,3-(дизаміщеного урацилу) (8 ммоль) у сухому піридині (8,2 мл) при 5 °С. Реакційну суміш гріли до кімнатної температури та перемішували протягом ще 3 годин. Воду (50 мл.) додавали для гасіння реакції. Розчинник випарювали, отримуючи темну оливу. Оливу гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин у 2N NaOH (20 мл). Після охолодження рН обережно доводили до 7 з концентрованою HCl. Твердий продукт збирали та промивали водою (20 мл), етером (20 мл) та хлороформом (20 мл), отримуючи білуватий твердий продукт. Продукт було застосовано на наступному етапі без очистки.



3A

1A: 1,3-Дипропіл-8-(6-хлор-3-піридил)ксантин

1H ЯМР (ДМСО, d_6): δ 0,89(m, 6H), 1,59(m, 2H), 1,73(m, 2H), 3,88(t, 2H, $J=7,2$ Гц), 4,00(t, 2H, $J=7,2$ Гц), 7,68(d, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,50(dd, 1H, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,4$ Гц), 9,07(d, 1H, $J=2,4$ Гц), МС: m/z 348 ($M+H$) $^+$.

2A: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-(6-хлор-3-піридил)ксантин:

1H ЯМР (ДМСО, d_6): δ 0,72(m, 2H), 0,910, 3H, $J=7,8$ Гц), 1,03(m, 2H), 1,72(m, 2H), 2,63(m, 1H), 3,98(t, 2H, $J=7,8$ Гц), 7,68(d, 1H, $J=8,4$ Гц), 8,46(dd, 1H, $J_1=2,4$ Гц, $J_2=8,4$ Гц), 9,07(d, 1H, $J=2,4$ Гц).

МС: m/z 346 ($M+H$)⁺.

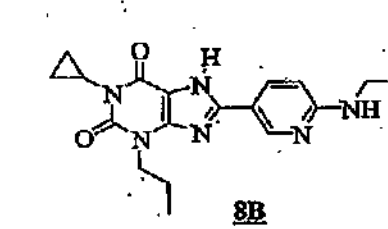
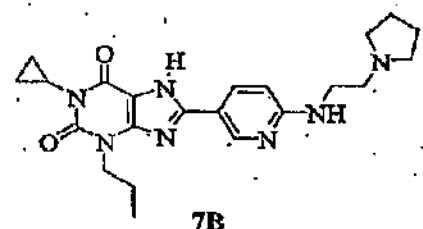
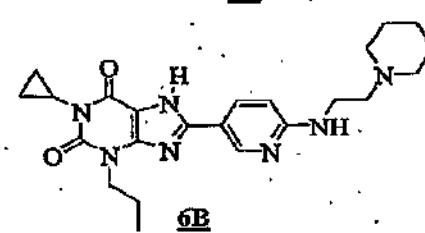
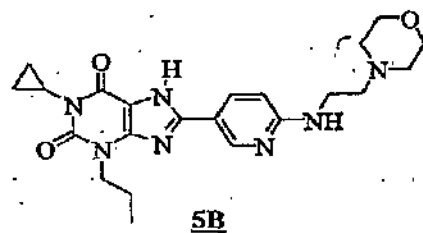
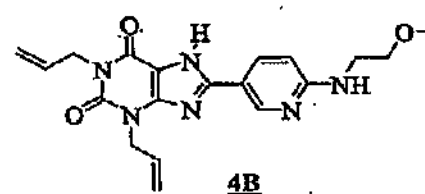
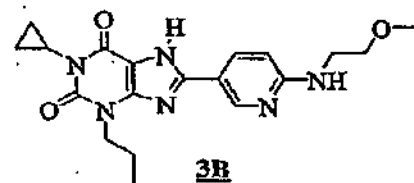
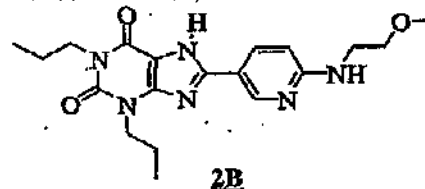
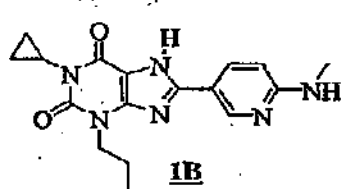
3A: 1,3-діаліл-8-(6-хлор-3-піридил)ксантин:

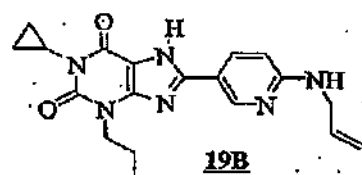
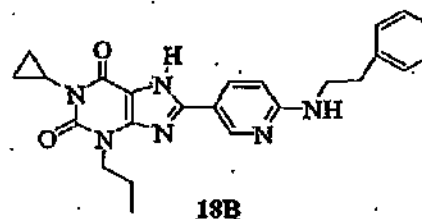
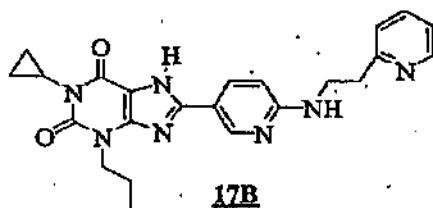
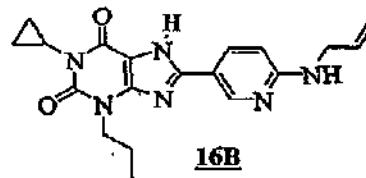
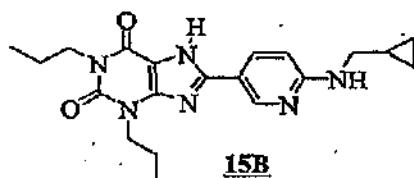
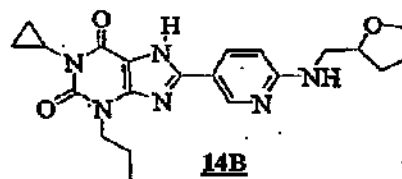
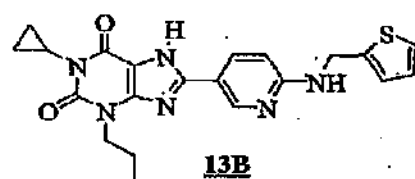
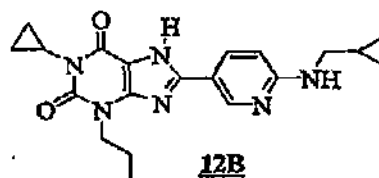
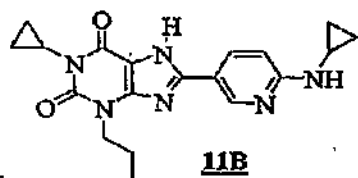
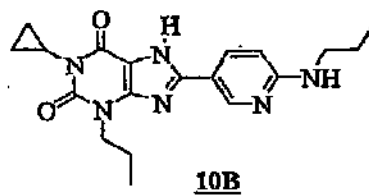
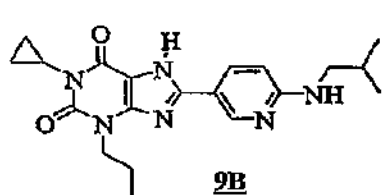
¹H ЯМР (ДМСО, d6): 4,56(d, 2H, J=5,1 Гц), 4,70(d, 2H, J=5,1 Гц), 5,15 (m, 4H), 5,98(m, 2H), 7,74(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,50(dd, 1H, ν =2,4 Гц, J₂=8,4 Гц), 9,12(d, 1H, J=2,4 Гц).

5 МС: m/z 344 ($M+H$)⁺.

Загальні способи отримання заміщених амінами піридилових сполук В.

10 Сполуку А (40 мг) та відповідний заміщений амін (0,5 мл або 0,5 г) поміщали у тубу під тиском. (Етанол, 4 мл, додавали як розчинник, якщо амін є твердим.) Герметичну тубу продували аргонном, закривали та перемішували при 160 °С протягом 48-60 годин. Після охолодження додавали етер (10 мл). Утворений твердий матеріал збирали та очищали на колонці з силікагелем або за допомогою ТШХ (Розчинник А: дихлорметан/ MeOH =20: 1 до 10:1 або Розчинник В: дихлорметан/ MeOH: TEA=20: 1: 0,1 до 4: 1: 0,1).





1B: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-(6-метиламіно-3-піридил)ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,72(m, 2H), 0,91(t; 3H, J=7,5 Гц), 1,03(m, 2H), 1,71(m, 2H), 2,62 (m, 1H), 2,81(d, 3H, J=4,5 Гц), 3,96(t, 2H, J=7,5 Гц), 6,52(d, 1H, J=9,0 Гц), 7,07(d, 1H, J=4,5 Гц), 8,01(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=9,0 Гц), 8,73(d, 1H, J=2,4 Гц).

МС: m/z 341 (M+H)⁺.

2B: 1,3-дипропіл-8-[6-(2-метоксіетил)аміно-3-піридил]ксантин: ¹H ЯМР (ДМСО, d₆): δ 0,93(m, 6H), 1,63(m, 2H), 1,78(m, 2H), 3,38(s, 3H), 3,53(s, 4H), 3,91(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,05(t, 2H, J=7,5 Гц), 6,65(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,24(s(br), 1H), 8,06(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=8,7 Гц), 8,71(d, 1H, J=2,4 Гц). МС: m/z 387 (M+H)⁺.

3B: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(2-метоксіетил)аміно-3-піридил]ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,74(m, 2H), 0,94(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,06(m, 2H), 1,75(m, 2H), 2,65(11, 1H), 3,32(s, 3H), 3,52(s, 4H), 4,00(t, 2H, J=7,5 Гц), 6,64(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,23(s(br), 1H), 8,04(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=8,7 Гц), 8,76(d, 1H, J=2,4 Гц). МС: m/z 385 (M+H)⁺.

4B: 1,3-діаліл-8-[6-(2-метоксіетил)аміно-3-піридил]ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 3,32(s, 3H), 3,52(s, 4H), 4,55(d, 2H, J=5,1 Гц), 4,68(d, 2H, J=5,1 Гц), 5,15 (m, 4H), 5,95(m, 2H), 6,64(d, 1H, J=9,0 Гц), 7,25(s(br), 1H), 8,05(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=9,0 Гц), 8,77(d, 1H, J=2,4 Гц).

МС: m/z 383(M+H)⁺.

5B: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(2-морфоліноетил)аміно-3-піридил]ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,74(m, 2H), 0,94(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,06(m, 2H), 1,75(m, 2H), 2,46(t, 4H, J=4,5 Гц), 2,52(m, 2H), 2,65(m, 1H), 3,46(m, 2H), 3,63(t, 4H, J=4,5 Гц), 4,00(t, 2H, J=7,2 Гц), 6,62(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,23(t, 1H, J=5,4 Гц), 8,04(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=8,7 Гц), 8,75(d, 1H, J=2,4 Гц). MS: m/z 440 (M+H)⁺.

6B: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(2-(піперидин-1-іл)етиламіно)-3-піридил]ксантин: ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,74(m, 2H), 0,94(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,07(m, 2H), 1,44(m, 2H), 1,57(m, 4H), 1,75(m, 2H), 2,51(m, 6H), 2,65(m, 1H), 3,48(m, 2H), 4,00(t, 2H, J=7,2 Гц), 6,63(d, 1H, J=9,0 Гц), 7,05(t, 1H), 8,05(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=9,0 Гц), 8,76(d, 1H, J=2,4 Гц).

MS: m/z 438(M+H)⁺.

7B: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(2-(піролідин-1-іл)етиламіно)-3-піридил]ксантин:

MS: m/z 424 (M+H)⁺.

Загальні способи отримання амідних сполук (1-33).

Аміно-заміщену піридинну сполуку В (50 мг) розчиняли у піридині (25 мг) при 80-100 °С. Після охолодження до кімнатної температури, потрібний хлорангідрид кислоти (4-6 еквіваленти) додавали при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24-60 годин. Реакцію гасили льодом та розчинник видаляли та залишок очищали на колонці з силікагелем (дихлорметан: MeOH =96: 4) з утворенням сполук 1-36 та 46-51 при 60-80 % виходу.

1: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиніол]-N-метиламіно)-3-піридил]ксантин: Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=9,77 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,72(m, 2H), 0,89(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,01(a, 2H), 1,71 (m, 2H), 2,62(m, 1H), 3,53(s, 3H), 3,96 (t, 2H, J=7,5 Гц), 7,53(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,88(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,00(dd, 1H, J₁=1,8 Гц, J₂=7,8 Гц), 8,38(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=8,4 Гц), 8,70(s, 1H), 8,94(d, 1H, J=2,4 Гц).

MS: m/z 514(M+H)⁺

2: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиніолі]-N-етиламіно)-3-піридил]ксантин;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=10,13 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,70(m, 2H), 0,88(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,02(m, 2H), 1,19(3H, J=7,2 Гц), 1,69(m, 2H), 2,61(m, 1H), 3,95(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,08(q, 2H, J=7,5 Гц), 7,46(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,85(d, 1H, J=8,1 Гц), 7,96(dd, 1H, J₁=8,1 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,66(s, 1H), 8,96(d, 1H, J=2,1 Гц).

MS: m/z 528 (M+H)⁺.

3: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-(6-(трифлуорметил)нікотиніолі]-N-пропіламіно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=10,80 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d6): ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,71(10, 2H), 0,81(m, 6H), 1,03(m, 2H), 1,57-1,73(m, 4H), 2,61 (m, 1H), 3,92-4,04(m, 4H), 7,47(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,85(0 % 1H, J=8,4 Гц), 7,95(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,66(s, 1H), 8,95(d, 1H, J=2,4 Гц).

MS: m/z 542 (M+H)⁺.

4: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-(6-(трифлуорметил)нікотиніолі]-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування=10,08 хвил. ¹H ЯМР (ДМСО, d6): ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,71(m, 2H), 0,88(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,05(m, 2H), 1,70(m, 2H), 2,62(m, 1H), 3,19(s, 3H), 3,62(t, 2H, J=5,4 Гц), 3,96(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,21 (t, 2H, J=5,4 Гц), 7,47(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,87(d, 1H, J=8,1 Гц), 7,86(d, 1H, J=8,1ttz), 8,34(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=4 Гц), 8,66(s, 1H), 8,95(d, 1H, J=2,4 Гц). MS: m/z 558 (M+H)⁺.

5: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-(6-флуорнікотиніолі]-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=9,32 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,74(m, 2H), 0,92(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,06(m, 2H), 1,73(m, 2H), 2,65(m, 1H), 3,19(s, 3H), 3,64(t, 2H, J=5,7 Гц), 3,99(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,22(t, 2H, J=5,7 Гц), 7,18(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,41(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,91(td,

1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,18(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,76(d, 1H, J=2,1 Гц).

MS: m/z 508 (M+H)⁺.

- 6: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=8,53 хвил.
МС: m/z 490 (M+H)⁺.
- 5 7: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-(циклопропілметил)аміно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=9,77 хвил.
МС: m/z 486 (M+H)⁺.
- 10 8: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-(циклопропіл)аміно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 %-градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування =8,67 хвил.
МС: m/z 472 CM+H)⁺.*
- 9: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметилнікотиніоїл)-N-(циклопропілметил)аміно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=10,71 хвил.
¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,19(m, 2H), 0,41(m, 2H), 0,72(m, 2H), 0,91(t, 3H, J=7,2 Гц), 1,00-U6(m, 3H), 1,70 (m, 2H), 2,62(m, 1H), 3,96 (m, 4H), 7,47(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,86(d, 1H, J=8,1 Гц,), 7,97.(dd, 1H, Jr=2,1 Гц, J₂<=8,1 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=2,1 Гц, J₂=8,4 Гц), 8,68(s, 1H), 8,98(d, 1H, J-2,1 Гц).
- 20 МС: m/z 554 (M+H)⁺.
- 10: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-[N-[6-(трифлуорметил)нікотиніоїл]-N-(тетрагідрофуранілметил)аміно)-3-піридил]ксантин
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=10,31 хвил.
- 25 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,71(m, 2H), 0,88(t, 3H, J=7.5 Гц), 1,02(m, 2H), 1,54-1,96(m, 6H), 2,61(m, III), 3,57(dt, 2H, J₁=6,9 Гц, J₂=3,0 Гц), 3,96(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,04-4,18(m, 3H), 7,48(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,85(d, 1H, J=S, 4 Гц), 7,95(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,34(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,66(s, 1H), 8,93(d, 1H, J=2,4 Гц).
- МС: m/z 584 (M+H)⁺.
- 30 11: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-етиламіно)-3-Піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування-8,93 хвил.
¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,72(m, 2H), 0,91(t, 3H, J=7,2 Гц), 1,04(m, 2H), 1,19(t, 3H, J-7,2 Гц), 1,70 (m, 2H), 2,61(m, 1H), 3,95 (t, 2H, J=7,2 Гц), 4,06(q, 2H, J=7,2 Гц), 7,33(m, 2H), 7,80(dt, 1H, J, -1,5 Гц, J₂=8,1 Гц,), 8,31(dd, 1H, J₁=2,4 Гц, J₂=8,41fc;), 8,44(d, 1H, J=2,1), 8,53(dd, 1H, J₁=2,1 Гц, J₂=4,8 Гц), 8,99(d, 1H, J=2,1 Гц). МС: m/z 460 (M+H)⁺,
- 35 12: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-пропіламіно)-3-піридил]ксантин:
¹H ЯМР (ДМСО, d⁺): 0,72(m, 2H), 0,88(t, 6H, J=7,5 Гц), 1,02(m, 2H), 1,57-1,74 (m, 4H), 2,62(m, 1H), 3,97(m, 4H), 7,31(dd, 1H, J, =7,8 Гц, J₂=0,9 Гц), 7,34(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,68(dt, 1H, J₁=7,8 Гц, J₂=1,8 Гц,), 8,30(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,42(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,51(dd, 1H, J₁=4,8 Гц, J₂=1,5 Гц), 8,99(d, 1H, J-2,4 Гц). Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, далі MeOH 95 %: Час утримування =9,7 хвил. МС: m/z 474 (M+H)⁺.
- 40 13: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-флуорнікотиніоїл]-N-(циклопропілметил)аміно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування =10,09 хвил.
- 45 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,15(m, 2H), 0,39(m, 2H), 0,72(m, 2H), 0,89(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,00-1,20(m, 3H), 1,71(m, 2H), 2,63(m, 1H), 3,95(m, 4H), 7,13(dd, 1H, Ji-8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 7,37(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,88(m, 1H), 8,16(s, 1H), 8,33(dd, 1H, Ji*=8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 9,00(d, 1H, J=2,1 Гц).
- 50 МС: m/z 504 (M+H)⁺.
- 14: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-флуорнікотиніоїл]-N-метиламіно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=9,00 хвил.
- 55 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 6,72(m, 2H), 0,90(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,03(m, 2H), 1,72 (m, 2H), 2,63(m, 1H), 3,51(s, 3H), 3,97 (t, 2H, J=7.5 Гц), 7,17(dd, 1H, J₁=8,1 Гц, J_a=2,1 Гц), 7,45(d, 1H, J=8,4 Гц,), 7,93(m, 1H), 8,20(s, 1H), 8,36(dd, 1H, J, =7,5 Гц, J2-2,1 Гц), 8,99(s, 1H).
- МС: m/z 464 (M+H)⁺.
- 15: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиніоїл-N-аліламіно)-3-піридил]ксантин:
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.
Час утримування=9,28 хвил.
- 60

¹H ЯМР (ДМСО, d6): δ 0,71(m, 2H), 0,88(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,03(m, 2H), 1,68(m, 2H), 2,61(m, 1H), 3,95(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,67(d, 2H, J=4,5 Гц), 5,16(m, 2H), 5,92(m, 1H), 7,37(m, 2H), 7,73(d, 1H, J=7,8 Гц), 8,32(d, 1H, J=8,7 Гц), 8,48(s, 1H), 8,54(d, 1H, J=3,9 Гц), 9,0(s, 1H).

МС: m/z 472 (M+H)⁺.

5 16: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноїл]-N-аліламіно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування =10,37 хвил.

10 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): δ 0,73(m, 2H), 0,91(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,03(m, 2H), 1,72(m, 2H), 2,66(m, 1H), 3,99(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,73(d, 2H, J=4,8 Гц), 5,15-5,30(m, 2H), 5,91-6,00(m, 1H), 7,53(d, 2H, J=8,4 Гц), 7,91(d, 1H, J=8,1 Гц), 8,03(d, 1H, J=8,1 Гц), 8,40(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,73(s, 1H), 8,95(d, 1H, J=2,1 Гц).

МС: m/z 540 (M+H)⁺.

15 17: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиноїл-N-(2-[піперидин-1-іл]етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=4,90 хвил.

МС: m/z 543 (M+H)⁺.

20 18: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноїл]-N-(2-[піперидин-1-іл]етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування=6,63 хвил.

МС: m/z 611 (M+H)⁺.

25 19: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиноїл-N-(2-морфоліноетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 20°/о-70 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 70 %.

Час утримування=9,44 хвил.

МС: m/z 545 (M+H)⁺.

30 20: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноїл]-N-(2-[морфоліноетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=6,36 хвил.

35 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,73(m, 2H), 0,91(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,05(m, 2H), 1,73(m, 2H), 2,36(m, 4H), 2,63(m, 3H), 3,39(m, 4H), 3,99(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,20(t, 2H, J=6,0 Гц), 7,43(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,90(d, 1H, J=8,1 Гц), 8,00(d, 1H, J=8,1 Гц), 8,34(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,70(s, 1H), 8,99(d, 1H, J=2,4 Гц).

МС: m/z 613 (M+H)⁺.

40 21: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(флуорнікотиноїл)-N-(2-[піперидин-1-іл]етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 20 %-52 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 52 %. Час утримування=13,9 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,74(m, 2H), 0,92(t, 3H, J=7,8 Гц), 1,06(m, 2H), 1,45-1,84(m, 8H), 2,65(m, 1H), 2,99(m, 2H), 3,35(m, 2H), 3,59(m, 2H), 3,99(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,45(m, 2H), 7,20(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,43(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,97(dt, 1H, J₁=8,1 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,23(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,35(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 9,12(d, 1H, J=2,4 Гц), 10,13(s, 1H). МС: m/z 561 (M+H)⁺.

45 22: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-флуорнікотиноїл]-N-(2-морфоліноетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 20 %-70 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 70 %.

Час утримування=10,13 хвил.

50 ¹H ЯМР (ДМСО, d6): 0,73(m, 2H), 0,89(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,03(m, 2H), 1,73(1 × 1, 2H), 2,34(m, 4H), 2,62(m, 3H), 3,39(m, 4H), 3,96(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,16(m, 2H), 7,14(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,31(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,89(td, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,16(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,29(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 9,00(s, 1H). МС: m/z 563 (M+H)⁺.

55 23: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-нікотиноїл-N-(2-піролідин-1-іл)етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин тоді MeOH 95 %.

Час утримування =4,62 хвил. МС: m/z 529 (M+H)⁺.

60 24: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноїл]-N-(2-[піролідин-1-іл]етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=6,43 хвил.

МС: m/z 597 (M+H)⁺.

25: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-[(N-нікотиноіл-N-[(тіофен-2-іл)метил)аміно]]-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

5 Час утримування=10,10 хвил.

МС: m/z 528 (M+H)⁺.

26: 1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноіл]-N-ізо-бутиламіно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин тоді MeOH 95 %.

10 Час утримування=11,06 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,71(m, 2H), 0,88(m, 9H), 1,02(m, 2H), 1,68,(m, 2H), 1,91(m, 1H), 2,6l(m, 1H), 3,95(m, 4H), 7,48(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,83(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,92(d, 1H, J=8,1 Гц), 8,35(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,64(s, 1H), 8,94(d, 1H, J=2,1 Гц).

МС: m/z 556 (M+H)⁺.

15 27: 1,3-дипропіл-8-[6-[N-нікотиноіл-N-[циклопропілметил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=10,63 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,18(m, 2H), 0,42(m, 2H), 0,89(m, 6H), 1,15(m, 1H), 1,60(m, 2H), 1,74(m, 2H), 3,87(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,01(m, 4H), 7,34(m, 2H), 7,71(d, 1H, J=7,8 Гц), 8,31-8,54(m, 3H), 8,69(s, 1H).

20 МС: m/z 488 (M+H)⁺.

28: 1,3-дипропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноіл]-N-(циклопропілметил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

25 Час утримування=11,46 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,18(m, 2H), 0,42(m, 2H), 0,89(m, 6H), 1,16(m, 1H), 1,60(m, 2H), 1,74(m, 2H), 3,87(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,01(m, 4H), 7,49(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,87(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,97(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,38(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,69(s, 1H), 9,00(d, 1H, J=2,4 Гц).

30 МС: m/z 556 (M+H)⁺.

29: 1,3-дипропіл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноіл]-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин: Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=10,91 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,87(m, 6H), 1,60(m, 2H), 1,73(m, 2H), 3,19(s, 3H), 3,42(t, 3H, J=5,1 Гц), 3,86(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,00(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,31(t, 2H, J=5,1 Гц), 7,48(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,87(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,96(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,66(s, 1H), 8,95(d, 1H, J=2,4 Гц), МС: m/z 560 (M+H)⁺.

30: 1,3-дипропіл-8-[6-(N-[6-(флуорнікотиноіл)-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,88(m, 6H), 1,57(m, 2H), 1,72 (m, 2H), 3,18(s, 3H), 3,60(t, 2H, J=5,7 Гц), 3,86(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,00 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,19(t, 2H, J=5,7 Гц), 7,14(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,7 Гц), 7,39(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,88(dt, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,7 Гц), 8,15(d, 1H, J=2,7 Гц), 8,34(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,99(d, 1H, J=2,4 Гц).

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %: Час утримування=10,18 хвил. МС: m/z 510 (M+H)⁺.

45 31: 1,3-діаліл-8-[6-(N-[6-(трифлуорметил)нікотиноіл]-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 3,18(s, 3H), 3,60(t, 2H, J=5,4 Гц), 4,21(t, 2H, J=5,4 Гц), 4,50(d, 2H, J=4,5 Гц), 4,64(d, 2H, J=4,5 Гц), 5,02-5,15(m, 4H), 5,83-6,00(m, 2H), 7,48(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,86(d, 1H, J=8,4 Гц), 7,95(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,35(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,67(d, 1H, J=1,5 Гц), 8,95(d, 1H, J=2,4 Гц).

50 Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %:

Час утримування=9,81 хвил.

МС: m/z 556 (M+H)⁺.

32: 1,3-діаліл-8-[6-(N-[6-флуорнікотиноіл]-N-(2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

55 Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт у 1Q хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=9,00 хвил.

МС: m/z 506 (M+H)⁺.

33: 1,3-діаліл-8-[6-(N-нікотиноіл-N-[2-метоксіетил)аміно)-3-піридил]ксантин:

60 Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування=8,28 хвил. МС: m/z 458 (M+H)⁺.

34: 1,3-дипропіл-8-[6-(N-піперазиніл)-3-піридил]ксантин:

Сполуку 34 можна створювати зі сполуки 1А конденсацією з піперазином.

Умови ВЕРХ: MeOH 20 %-75 % градієнт протягом 10 хвилин тоді MeOH 75 %.

Час утримування=9,24 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,87(q, 6H, J=7,5 Гц), 1,56(m, 2H), 1,72(m, 2H), 2,78(t, 4H, J=4,5 Гц), 3,52(t, 4H, J=4,5 Гц), 3,85(t, 2H, J=7,5 Гц), 3,99(t, 2H, J=7,5 Гц), 6,88(d, 1H, J=9,0 Гц), 8,13(dd, 1H, J₁=9,0 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,80(d, 1H, J=2,4 Гц).

МС: m/z 398 (M+H)⁺.

35: 1,3-дипропіл-8-[6-(N- (6-флуорнікотиноіл)-N-(метил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 % - 95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=10,01 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,88(m, 6H), 1,57(m, 2H), 1,72(m, 2H), 3,50(s, 3H), 3,86(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,00(t, 2H, J=7,5 Гц), 7,16(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,45(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,92(dt, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,19(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,99(0 % 1H, J=2,4 Гц).

МС:m/z466(M+H)⁺.

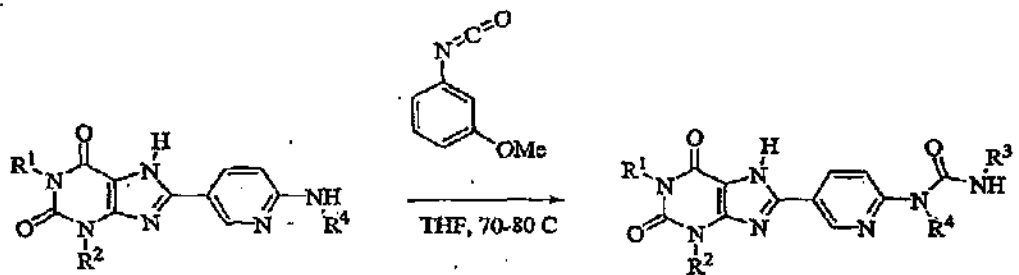
36: 1,3-дипропіл-8-[6-[N-[6-трифлуорметил]нікотиноіл]-N-(етил)аміно)-3-піридил]ксантин:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 % - 95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування=10,57 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,92(m, 6H), 1,24(t, 3H, J=6,9 Гц), 1,55-1,78(m, 4H), 3,90(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,03(t, 2H, J=7,2 Гц), 4,12(q, 2H, J=6,9 Гц), 7,51(d, 1H, J=8,4HZ), 7,90(d, 1H, J=8,4 Гц), 8,00(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=1,8 Гц), 8,41(dd, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,1 Гц), 8,71(s, 1H), 9,01(d, 1H, J=1,8 Гц). ¹³C ЯМР (ДМСО, d₆): 10,95, 11,11, 13,10, 20,79, 20,78, 42,181, 43,12, 44,46, 108,22, 120,26, 120,45, 120,97, 122,87, 135,71, 136,06, 137,75, 146,44, 146,55, 147,00, 148,25, 149-03,150,61, 154,08,155,11, 166,48.

МС: m/z 530 (M+H)⁺.

compound – сполука, or – або, THF – ТГФ



Compound B

Загальні способи отримання заміщених сечовиною піридилових сполук 37-41:

Сполуку В (50 мг) та відповідний заміщений ізоціанат (3 екв) розміщали у герметичній посудині та розчиняли у сухому ТГФ (-5-10 мл). Герметичну посудину продували азотом, закривали та перемішували при 80° С протягом 24-72 годин. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі та очищали хроматографією на силікагелі з градієнтом або за допомогою ВЕРХ.

37: 1-[5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(2-метоксietил)-3-(3-метоксифеніл)сечовина;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=12,80 хвил.

МС: m/z 534 (M+H)⁺.

38: 1-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-S-О-флуорфенуД'1-цы-метоксietилсечовина;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування = 12,94 хвил.

¹H ЯМР. (ДМСО; d₆): 0,77 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,07 (d, 2H, J=6,3 Гц), 1,77(d, 2H, JN6,9 Гц), 2,67 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J=5,4 Гц), 4,03 (t, 2H, J=6,6 Гц), 4,23 (t, 2H, J=5,4 Гц), 6,91 (m, 1H), 7,37 (m, 2H), 7,59 (m, 2H), 8,47. (d, 1H, J=8,7 Гц), 9,14 (s, 1H), 11,20 (s, 1H).

МС: m/z 522 (M+H)⁺.

39: 11-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо)-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-3-(2-флуорфеніл)-1-(2-метоксietил)сечовина;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування = 13,28 хвил.

МС: m/z 522 ($M+H$)⁺.

40: 3-(3-хлорметил)-1-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(2-метоксіетил)сечовина;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування = 13,55 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,77 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,07 (m, 2H), 1,77 (q, 2H, J=7,2 Гц), 2,67 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J=5,4 Гц), 4,04 (t, 2H, J=6,3 Гц), 4,22 (V2H, J=5,4 Гц), 7,12 (dd, 1H, J=1,5 Гц, 8,4 Гц), 7,37 (t, 2H, J=8,1 Гц), 7,55 (q, 2H, J=9,0 Гц), 7,80 (t, 1H, J=2,1 Гц), 8,46 (dd, 1H, J=2,7 Гц, J₂=9,3 Гц), 9,15

(d, 1H, J=2,4 Гц), 11,14 (s, 1H).

МС: m/z 538 ($M+H$)⁺.

41: 1-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-3-(3-трифлуорметил)феніл)-1-(2-метоксіетил)сечовина;

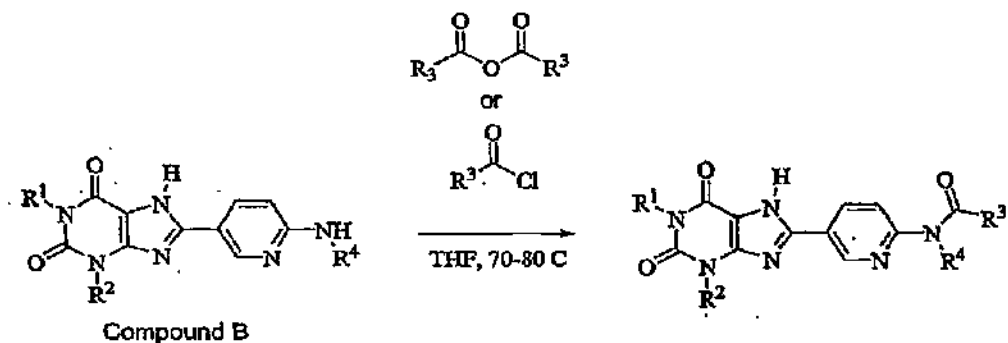
Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування = 13,30 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,76 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,07 (q, 2H, J=7,2 Гц), 1,77 (q, 2H, J=7,2 Гц), 2,67 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,65 (t, 2H, J=5,7 Гц), 4,04 (t, 2H, J=6,3 Гц), 4,31 (t, 2H, J=5,7 Гц), 7,42 (d, 1H, J₁=8,4 Гц), 7,59 (m, 3H), 7,84 (d, 1H, J=8,1 Гц), 8,09 (s, 1H), 8,47 (dd, 1H, J=2,4 Гц, J₂=8,7 Гц), 9,15 (s, 1H), 11,14 (s, 1H).

МС: m/z 572 ($M+H$)⁺.

compound – сполука, or – або, THF – ТГФ



Загальні способи отримання заміщених амідів піридинових сполук 42-45:

Сполуку В (50 мг) та відповідний ангідрид або хлорангідрид кислоти (>10 екв) розміщали у герметичній посудині та розчиняли у сухому піридині (5-10 мл). Для реакції ангідрид додавали у каталітичній кількості DMAP. Герметичну посудину продували азотом, закривали та перемішували при 80° С протягом 24-72 годин. Після охолодження суміш концентрували у вакуумі та очищали хроматографією на силікагелі з градієнтом або за допомогою ВЕРХ.

42: N-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)-піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-2-іл)етил)ацетамід;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування = 12,80 хвил.

МС: m/z 474 ($M+H$)⁺.

43: N-[5-(1-циклопропіл-2,6-діоксо-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)-піридин-2-іл]-N-феніл-бензамід

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування = 12,63 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,72 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,02 (m, 2H), 1,70 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2,61 (m, 1H), 2,97 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,96 (t, 2H, J=6,3 Гц), 4,23 (t, 2H, J=7,2 Гц), 7,04 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,25 (m, 4H), 7,49 (m, 2H), 7,62 (m, 1H), 7,95 (m, 2H), 8,18 (dd, 1H, J₁=2,7 Гц, J₂=8,7 Гц), 9,03 (d, 1H, J=1,8 Гц). МС: m/z 535 ($M+H$)⁺.

44: N-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(циклопропілметил)бензамід;

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування = 11,95 хвил.

¹H ЯМР (ДМСО, d₆): 0,19 (m, 2H), 0,41 (m, 2H), 0,75 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,05 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,75 (q, 2H, J=7,5 Гц), 2,65 (m, 1H), 3,97 (m, 4H), 7,18 (d, 1H, J=8,4 Гц), 7,37 (m, 3H), 7,57 (m, 2H), 7,99 (m, 1H), 8,26 (dd, 1H, J₁=2,7 Гц, J₂=8,7 Гц), 9,07 (d, 1H, J=1,8 Гц).

МС: m/z 485 ($M+H$)⁺.

45: N-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-N-(2-(піридин-3-іл)етил)піваламід:

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування=9,80 хвил.

5 MS: m/z 516 (M+H)⁺.

46: 1,3-дипропіл-8-[6-(N-[6-флуорнікотиноіл)метиламіно)-3-піридил]ксантин

¹H ЯМР (DMSO, d6): 6,88(m, 6H), 5,7(m, 2H), 1,72(m, 2H), 3,50(s, 3H), 3,86(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,00(t, 2H, J=7,5 Гц), 7,16(dd, 1H, t, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 7,45(d, 1H, J=8,7 Гц), 7,92(dt, 1H, J₁=8,4 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,19(d, 1H, J=2,4 Гц), 8,36(dd, 1H, J₁=8,7 Гц, J₂=2,4 Гц), 8,99(d, 1H, J=2,4 Гц). Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування =10,01 хвил. MS: m/z 466 (M+H).

47: 3-бензил-1-(5-(2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-1,3-дипропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(2-морфоліноетил)сечовина

¹H ЯМР PMSO, d6): 0,77(m, 2H), 0,95(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,08(m, 2H), 1,77(m, 2H), 2,45(m, 4H), 2,56(m, 2H), 2,65(m, 1H), 3,47(m, 4H), 4,03(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,15(t, 2H, J=6,0 Гц), 4,46(d, 2H, J=6,0 Гц), 7,30-7,40(m, 5H), 7,60(d, 1H, J=9,0 Гц), 8,40(dd, 1H, J₁=9,0 Гц, J₂=2,4 Гц), 9,02(d, 1H, J=2,4 Гц), 9,45(t, 1H, J=5,4 Гц).

Умови ВЕРХ: MeOH 20 %-75 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 75 %.

Час утримування=10,33 хвил.

20 MS: m/z 573 (M+H)⁺.

48: 3-Бензил-1-(5-(1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(2-метоксietил)сечовина;

¹H ЯМР (DMSO, d6): 0,74(m, 2H), 0,9S(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,08(m, 2H), 1,77(m, 2H), 2,67(m, 1H), 3,30(s, 3H), 3,59(t, 2H, J=5,7 Гц), 4,03(t, 2H, J₁=7,5 Гц, J₂=5,7 Гц), 4,19(t, 2H, J=5,7 Гц), 4,46(t, 2H, J=5,7 Гц), 7,26-7,40(m, 5H), 7,58(d, 1H, J=9,0 Гц), 8,41(dd, 1H, J₁=9,6 Гц, J₂=2,4 Гц), 9,02(d, 1H, J=2,4 Гц), 9,18(t, 1H, J=5,7 Гц).

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %. Час утримування=11,31 хвил. MS:m/z518(M+H)⁺.

30 49: 1-(5-[1-циклопропіл-2,3,6,7-тетрагідро-2,6-діоксо-3-пропіл-1Н-пурин-8-іл)піридин-2-іл)-1-(2-метоксietил)-3-(4-метоксифеніл)сечовина;

¹H ЯМР (DMSO, d6): 0,77(m, 2H), 0,96(t, 3H, J=7,5 Гц), 1,08(m, 2H), 1,79(m, 2H), 2,68(m, 1H), 3,33(s, 3H), 3,65(t, 2H, J=5,7 Гц), 3,79(s, 3H), 4,04(t, 2H, J=7,5 Гц), 4,24(t, 2H, J=5,7 Гц), 6,94(dd, 2H, J₁=6,9 Гц, J₂=2,1 Гц), 7,50(dd, 2H, J₃=9 Гц, J₂=2,1 Гц), 7,57(d, 1H, J=9,0 Гц), 8,44(dd, 1H, J₁=9,0 Гц, J₂=2,4 Гц), 9,11(d, 1H, J=2,4 Гц), 10,90(s, 1H).

35 Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 %.

Час утримування—11,47 хвил.

MS: m/z 534 (M+H).

50:1-Циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(3-[3,4-дифлуорфеніл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)уреїдо)-3-піридил]ксантин

40 До розчину 1-аліл-1-[5-(1-циклопропіл-2,6-діоксо-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)-піридин-2-іл]-3-[3,4-дифлуорфеніл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)сечовини (0,102 г, 0,1956 ммоль) в ацетоні та воді (15 мл) додавали осмії тетроксид (0,0780 мг, 0,3068 ммоль) та 4-метилморфолін-N-оксид (0,046 мг, 0,3927 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 72 годин, далі при 40 °C та реакційну суміш перемішували протягом ще 48 год. Продукт очищали, застосовуючи колонку з 43 г силіцій діоксиду з градієнтом ДХМ/MeOH 0-8 %. Фракції концентрували, фільтрували, та промивали MeOH, отримуючи білий твердий матеріал.

45 Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 % протягом 5 хвилин. Час утримування=11,98 хвил. MS: m/z 556 (M+H)

50 51:1-циклопропіл-3-пропіл-8-[6-(3-[трифлуор-м-толіл)-1-(2,3-дигідроксипропіл)уреїдо)-3-піридил]ксантин

55 До розчину 1-аліл-1-[5-(1-циклопропіл-2,6-діоксо-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-8-іл)-піридин-2-іл]-3-[3,4-трифлуорметилфеніл)-сечовини (0,098 г, 0,1770 ммоль) в ацетоні та воді (15 мл) додавали осмії тетроксид (0,055 г, 0,2163 ммоль) та 4-метилморфолін-N-оксид (0,036 г, 0,3073 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 72 годин, далі при 40 °C, та реакційну суміш перемішували протягом ще 48 год. Продукт очищали, застосовуючи колонку з 43 г силіцій діоксиду з градієнтом ДХМ/MeOH 0-8 %. Фракції концентрували, фільтрували, та промивали MeOH, отримуючи білий твердий матеріал.

Умови ВЕРХ: MeOH 40 %-95 % градієнт протягом 10 хвилин, тоді MeOH 95 % протягом 5 хвилин. Час утримування=13,23 хвил.

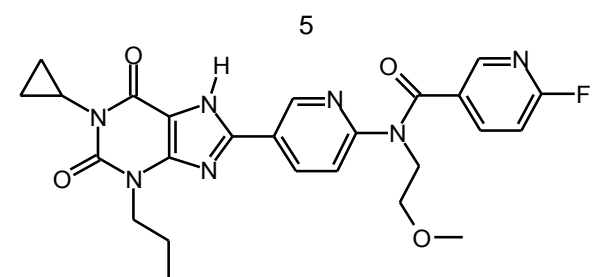
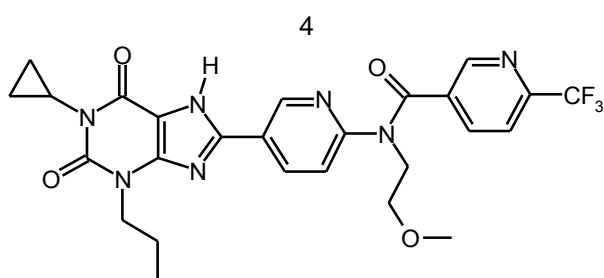
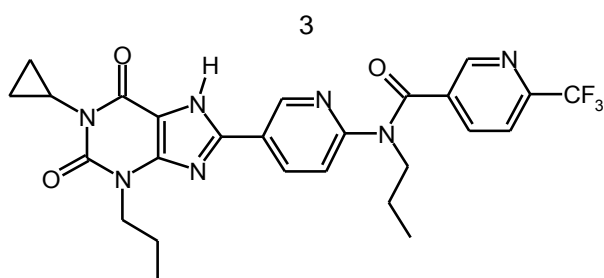
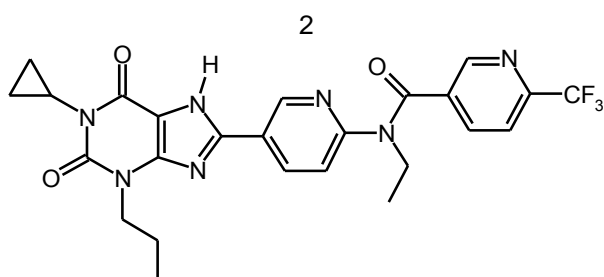
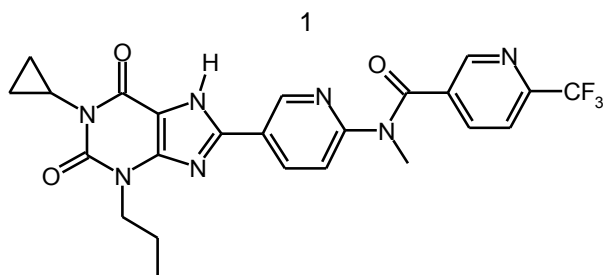
60 MS: m/z 588 (M+H)⁺;

Варіації та модифікації заявленого винаходу є можливими у світлі вищенаведеного. Тому слід розуміти, що у рамках доданої формули винаходу, винахід можна здійснити відмінно від конкретно описаного тут.

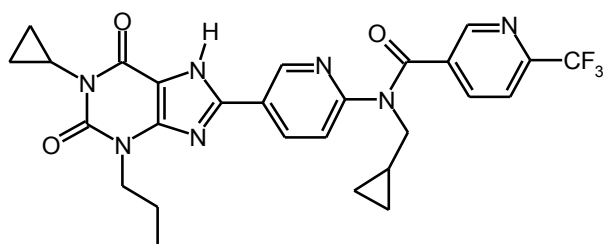
5

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

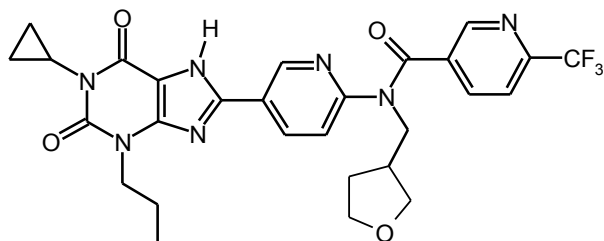
1. Сполука, вибрана з групи:



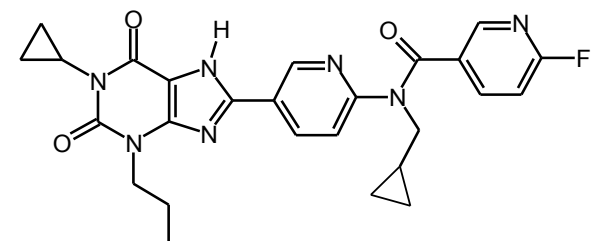
9



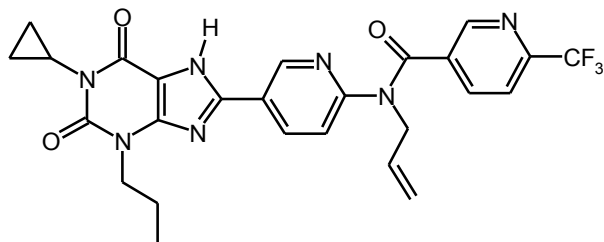
10



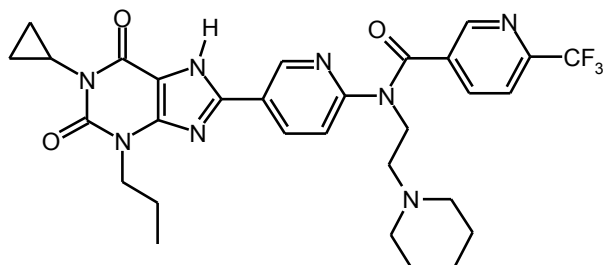
13



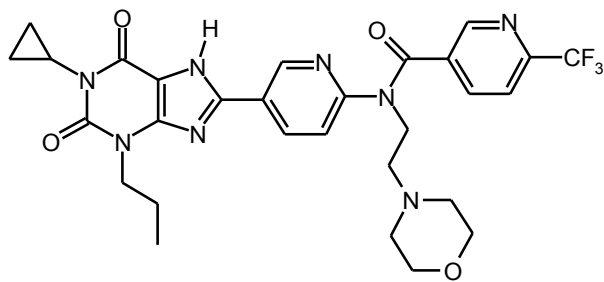
16



18



20



або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Фармацевтична композиція, що містить:

(a) терапевтично ефективну кількість сполуки за п. 1; та

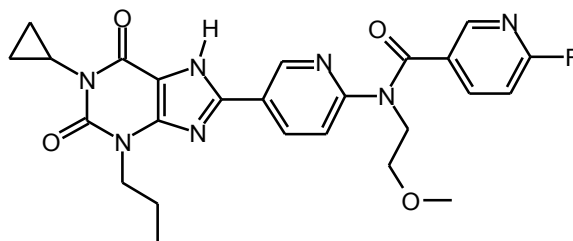
(b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

3. Спосіб лікування астми, в якому вводять ефективну кількість сполуки за п. 1 ссавцю при необхідності такого лікування.

4. Спосіб лікування діабетичної ретинопатії, в якому вводять ефективну кількість сполуки за п. 1 або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю при необхідності такого лікування.

5. Сполука за п. 1, якою є

5



10

або її фармацевтично прийнятна сіль.

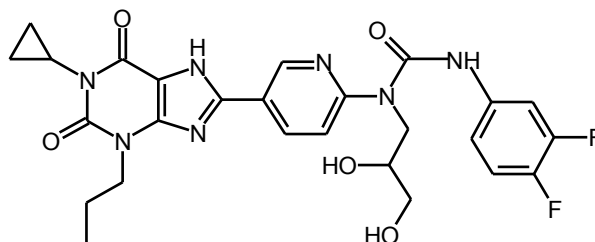
6. Спосіб лікування астми, в якому вводять ефективну кількість сполуки за п. 5 ссавцю при необхідності такого лікування.

7. Спосіб лікування діабетичної ретинопатії, в якому вводять ефективну кількість сполуки за п. 5 ссавцю при необхідності такого лікування.

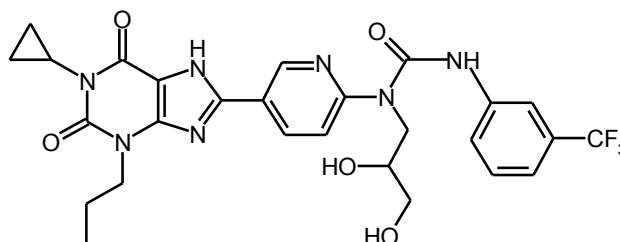
15

8. Сполука, вибрана з групи:

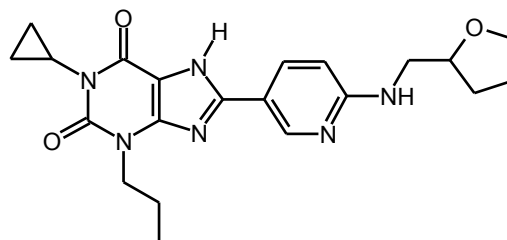
50



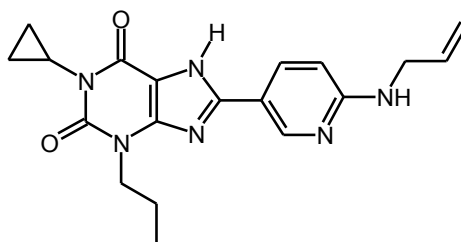
51



14B



16B



або її фармацевтично прийнятна сіль.

9. Фармацевтична композиція, що містить:

5 (a) терапевтично ефективну кількість сполуки 50 або 51 за п. 8; та

(b) фармацевтично прийнятний наповнювач.

10. Спосіб інгібування активності A_{2B} -рецепторів аденозину у ссавця, при якому ссавцю вводять ефективну кількість сполуки 50 або 51 за п. 8.

11. Спосіб лікування астми, в якому вводять ефективну кількість сполуки 50 або 51 за п. 8 ссавцю при необхідності такого лікування.

10 12. Спосіб лікування діабетичної ретинопатії, в якому вводять ефективну кількість сполуки 50 або 51 за п. 8 або її фармацевтично прийнятної солі ссавцю при необхідності такого лікування.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601