



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98482** (13) **C2**

(51) МПК (2012.01)

**C07D 473/16** (2006.01)**C07D 473/24** (2006.01)**A61K 31/52** (2006.01)**A61P 9/00****A61P 11/00**ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2009 08793</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Еріксен Біргітте Л. (DK), Сьоренсен Ульрік Свен (DK), Гоугаард Шарлотт (DK), Петерс Дан (DK), Йогансен Тіна Гольм (DK), Крістоферсен Палле (DK)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>27.03.2008</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>Н'ЮРОСЕРЧ А/С, 93 Pederstrupvej, DK-2750 Ballerup, Denmark (DK)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.05.2012</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>РА 2007 00482, 60/908,503</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>US 2003139427 (A1) BROWN D J ET AL: "HETEROCYCLIC AMPLIFIERS OF PHLEOMYCIN. VI SOME PHENYLPURINES, PHENYLPTERIDINES, PHENYLQUINAZOLINES AND RELATED COMPOUNDS" AUSTRALIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, XX, XX, vol. 38, 1 January 1985 (1985-01-01), pages 467-474 JACOBS R T ET AL: "Substituted 2,4- diaminoquinazolines and 2,4-diamino-8- alkylpurines as antagonists of the neurokinin-2 (NK2) receptor" BIOORGANIC &amp; MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 5, no. 23, 7 December 1995 (1995-12-07), pages 2879-2884.</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>28.03.2007, 28.03.2007</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>DK, US</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>25.11.2009, Бюл.№ 22</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.05.2012, Бюл.№ 10</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/EP2008/053648, 27.03.2008</b>		

**(54) ПУРИНІЛЬНІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ЯК МОДУЛЯТОРІВ КАНАЛІВ КАЛІЮ****(57) Реферат:**

Цей винахід стосується нових пуринільних похідних та їх застосування як модуляторів каналів калію.

Більше того, винахід стосується фармацевтичних композицій, корисних для лікування або полегшення хвороб або розладів, асоційованих з активністю каналів калію.

UA 98482 C2



Цей винахід стосується нових пуринільних похідних та їх застосування як модуляторів каналів калію. Більш того винахід стосується фармацевтичних композицій, корисних для лікування або полегшення хвороб або розладів, асоційованих з активністю каналів калію.

Іонні канали є трансмембранними білками, котрі каталізують транспорт неорганічних іонів крізь мембрани клітин. Іонні канали приймають участь у процесах створення та синхронізації дії потенціалів, синаптичної передачі, секреції гормонів, скорочення м'язів, тощо.

Усі клітини ссавців експресують канали калію ( $K^+$ ) у мембранах своїх клітин, та канали грають домінуючу роль у регуляції мембранного потенціалу. У нервових та м'язових клітинах вони регулюють частоту та форму дії потенціалу, вивільнення нейротрансмітерів, та ступінь бронхо- та вазодилатації.

З молекулярної точки зору канали  $K^+$  представляють найбільшу та найбільш відмінну групу іонних каналів. Їх можна поділити на 5 великих підродин: активовані потенціалом канали  $K^+$  ( $K_v$ ), пов'язані з подовженням від інтервалу QT канали  $K^+$  ( $K_vLQT$ ), внутрішні випрямлячі ( $K_{IR}$ ), двопорові канали  $K^+$  ( $K_{TP}$ ), та активовані кальцієм канали  $K^+$  ( $K_{Ca}$ ).

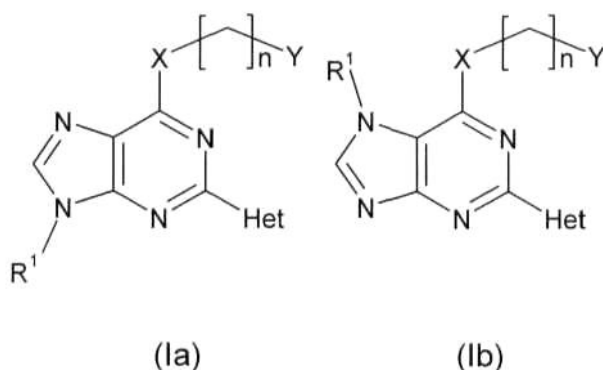
Остання група, активовані  $Ca^{2+}$  канали  $K^+$ , складається з трьох добре визначених підтипів: SK-канали, IK-канали та BK-канали. SK, IK та BK стосуються одно-канальної провідності (K-канал невеликої, проміжної та великої провідності). Канали SK, IK, та BK виявляють відмінності, наприклад, у чутливості до потенціалу та кальцію, фармакології, розподілі та функції.

SK-канали є присутніми у багатьох центральних нейронах та гангліях, де їх первинною функцією є гіперполяризація нервових клітин після дії одного або кількох потенціалів, для попередження відбуття довгих шлейфів епілептогенної активності. SK-канали є також присутніми у кількох периферійних клітинах, а саме клітин скелетних м'язів, клітин залоз, клітин печінки та Т-лімфоцитів. Значущість SK-каналів у клітинах нормальних скелетних м'язів не є ясною, але їх число значно зростає у денервованих м'язах, а велике число SK-каналів у м'язах пацієнтів з міотонічною дистрофією м'язів, говорить про роль у патогенезі хвороби.

Дослідження показують, що канали  $K^+$  можуть бути терапевтичною цілью у лікуванні ряду хвороб, охоплюючи астму, кістозний фіброз, хронічну обструктивну хворобу легень та ринорею, конвульсії, спазми судин, спазми коронарних артерій, ниркові розлади, полікістозну ниркову хворобу, спазми сечового міхура, надактивний сечовий міхур, нетримання сечі, завада витоку із сечового міхура, інтерстиціальний цистит, синдром подразненого кишечника, шлунково-кишкову дисфункцію, секреторну діарею, ішемію, церебральну ішемію, ішемічну серцеву хворобу, стенокардію, коронарну серцеву хворобу, травматичне поранення мозку, психоз, неспокій, депресію, деменцію, дефіцити пам'яті та уваги, хворобу Альцгеймера, дисменорею, нарколепсію, хворобу Рейнода, переміжну кульгавість, синдром Шегрена, мігрень, біль, аритмію, гіпертензію, абсанс нападу, міотонічну дистрофію м'язів, ксеростомію, діабет типу II, гіперінсулінемію, передчасні пологи, плішивість, рак та імунопригніченість.

Заявлений винахід стосується нових хімічних сполук, здатних до модулювання SK-каналів, або підтипів SK-каналів.

Відповідно, у першому аспекті винахід стосується нового пуринільного похідного формули Ia або Ib



його ізомерів або суміші ізомерів, N -оксиду, проліків, або фармацевтично прийнятних солей, де

$n = 0, 1, 2$  або  $3$ ;

X - O, S або  $NR'$ ; де  $R'$  - гідроген, алкіл, циклоалкіл, феніл або бензил;

Y - алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з

групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітро та аміно;

$R^1$  - гідроген, алкіл або алкоксіалкіл; та

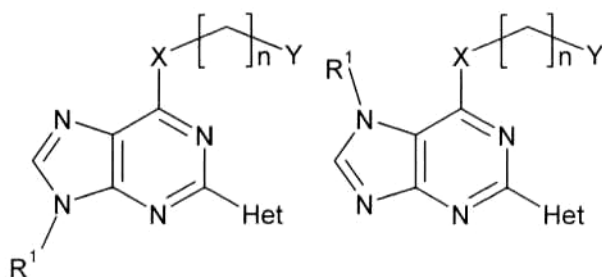
Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл, ці піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, гідроксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкокси-карбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, аміно-карбоніл, N,N-діалкіл-аміно-карбоніл, феніл, бензил та фураніл.

У ще одному аспекті винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять ефективну кількість сполуки винаходу.

У наступних аспектах винахід стосується застосування похідного винаходу для виробництва медикаменту для лікування або полегшення хвороб або розладів, асоційованих з активністю каналів калію, та способу лікування або полегшення розладів або станів, чутливих до модулювання каналів калію.

Модулятори каналів калію

У першому аспекті винахід стосується нових пуринільних похідних формул Ia або Ib



(Ia)

(Ib)

їх стереоізомерів або сумішей їх стереоізомерів, N-оксидів, проліків, або фармацевтично прийнятних солей, де

$n = 0, 1, 2$  або  $3$ ;

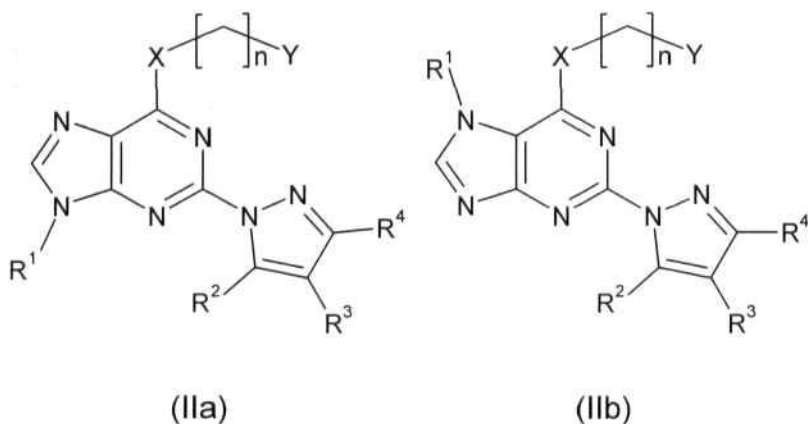
$X = O, S$  або  $NR^1$ ; де  $R^1$  - гідроген, алкіл, циклоалкіл, феніл або бензил;

$Y$  - алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил, ці алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітро та аміно;

$R^1$  - гідроген, алкіл або алкоксіалкіл; та

Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл, ці піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, гідроксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкокси-карбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, аміно-карбоніл, N,N-діалкіл-аміно-карбоніл, феніл, бензил та фураніл.

У ще одному втіленні похідним винаходу є пуриніл-піразольне похідне формули IIa або IIb

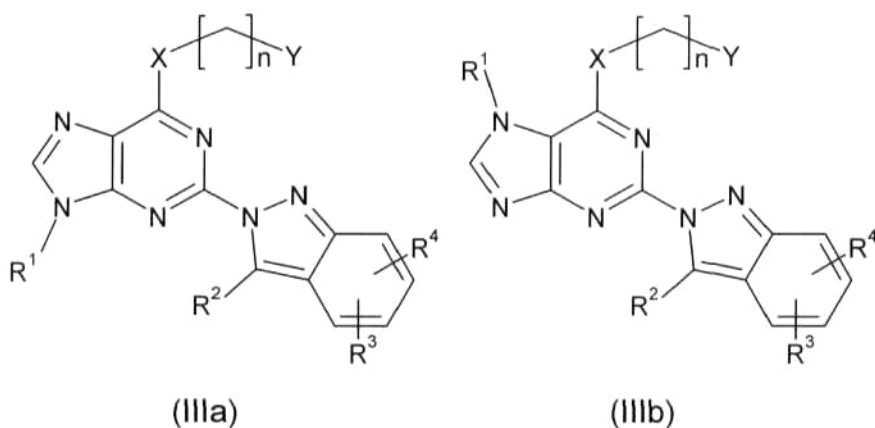


його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично прийнятна сіль, де

5     n, X, Y та R<sup>1</sup> є визначеними вище; та

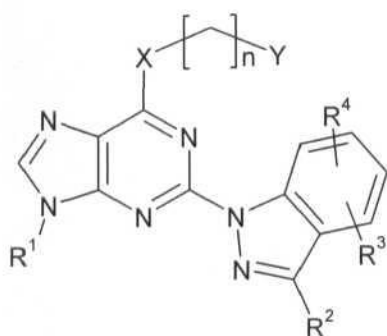
один з R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> - гідроген; а інші два з R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup>, незалежно один від одного, - алкіл, гідроксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкокси-карбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, аміно-

10     карбоніл, N,N-діалкіл-аміно-карбоніл, феніл, бензил або фураніл.  
У ще одному втіленні похідним винаходу є пуриніл-індазолільне похідне формули IVa або IVb

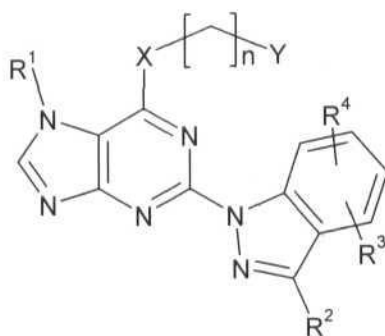


15     його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично прийнятна сіль, де n, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є визначеними вище.

У ще одному втіленні похідним винаходу є пуриніл-індазолільне похідне формули IVa або IVb



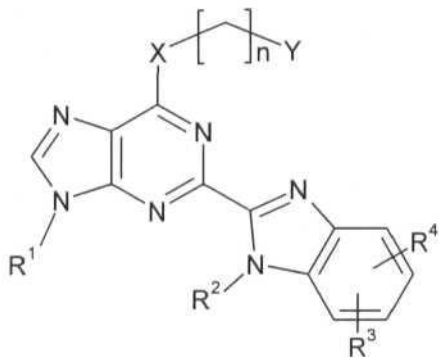
(IVa)



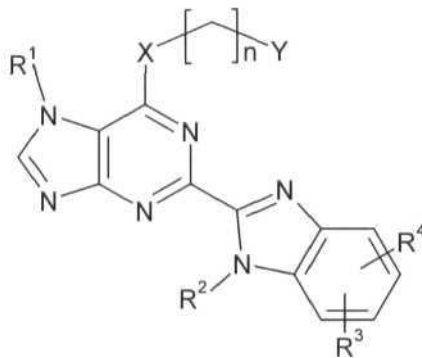
(IVb)

його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично прийнятна сіль, де n, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є визначеними вище.

5 У ще одному втіленні похідним винаходу є пуриніл-бензімідазолільне похідне формули Va або Vb



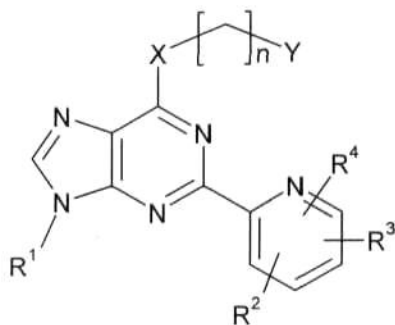
(Va)



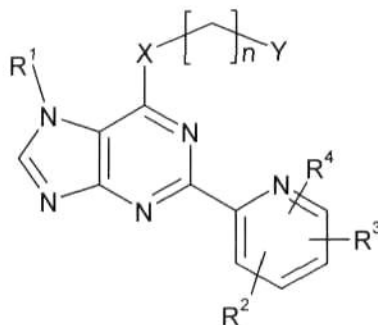
(Vb)

його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично прийнятна сіль, де n, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є визначеними вище.

10 У ще одному втіленні похідним винаходу є пуриніл-піридинільне похідне формули VIa або VIb



(VIa)



(VIb)

його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично прийнятна сіль, де n, X, Y, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> та R<sup>4</sup> є визначеними вище.

15 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia.

- У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ib.  
 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули IIa.  
 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули IIb.  
 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb,
- 5 Va, Vb, VIa або VIb, де  $n=0, 1, 2$  або 3.  
 У ще одному втіленні  $n = 0, 1$  або 2.  
 У ще одному втіленні  $n = 0$  або 1.  
 У ще одному втіленні  $n = 0$ .  
 У ще одному втіленні  $n = 1$ .
- 10 У ще одному втіленні  $n = 2$ .  
 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIa або VIb, де X - O, S або NR'; де R' - гідроген, алкіл, циклоалкіл, феніл або бензил.  
 У ще одному втіленні X - NR'; де R' - гідроген, алкіл або циклоалкіл.  
 У ще одному втіленні X - NR'; де R' - гідроген або метил.
- 15 У ще одному втіленні X - O, S або NH.  
 У ще одному втіленні X - O.  
 У ще одному втіленні X - S.  
 У ще одному втіленні X - NH.  
 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb,
- 20 Va, Vb, VIa або VIb, де Y - алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуор-метил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітрота аміно.  
 У ще одному втіленні Y - циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці феніл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітро та аміно.
- 25 У ще одному втіленні Y - циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці феніл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: галоген, зокрема флуор або хлор, та трифлуорметил.  
 У ще одному втіленні Y - циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці феніл та піридил є необов'язково заміщеними одним галогеном, зокрема флуором, хлором або бромом.  
 У ще одному втіленні Y - циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил.  
 У ще одному втіленні Y - циклоалкіл, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил або циклогептил.
- 30 У ще одному втіленні Y - циклогексил.  
 У ще одному втіленні Y - бензо[1,3]діоксоліл.  
 У ще одному втіленні Y - піридил; цей піридил є необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси ціано, нітро та аміно.  
 У ще одному втіленні Y - піридил; цей піридил є необов'язково заміщеним галогеном, зокрема флуором, хлором або бромом.
- 35 У ще одному втіленні Y - піридил; цей піридил є необов'язково заміщеним хлором. У ще одному втіленні Y - піридил.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи: галоген, трифлуорметил, трифлуорметокси ціано, нітро та аміно.
- 40 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи: галоген, трифлуорметил, ціано, нітро та аміно.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним галогеном, зокрема флуором, хлором або бромом.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним флуором.
- 45 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений флуором.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним хлором.  
 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений хлором.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним із трифлуорметил.  
 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений трифлуорметилом.
- 50 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним ціано.  
 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений ціано.  
 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним нітро.  
 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений нітро.
- 55 У ще одному втіленні Y - феніл; цей феніл є необов'язково заміщеним аміно.  
 У ще одному втіленні Y - феніл, заміщений аміно.
- 60

У ще одному втіленні Y - феніл.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia, Ib, IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIa або VIb, де R<sup>1</sup> - гідроген, алкіл або алкоксіалкіл.

У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - гідроген.

5 У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - алкіл.

У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - метил.

У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - етил.

У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - алкоксіалкіл.

У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - метоксіетил.

10 У ще одному втіленні R<sup>1</sup> - етоксіетил.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формул Ia або Ib, де Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл, ці піразоліл, імідазоліл, індазоліл, бензімідазоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, гідроксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкокси-карбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, аміно-карбоніл, N,N-діалкіл-аміно-карбоніл, феніл, бензил та фураніл.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл та піридиніл, ці піразоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, гідроксіалкіл, галоген, трифлуорметил, алкоксил, алкокси-карбоніл, нітро, аміно, феніл та фураніл.

20 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл та піридиніл, ці піразоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, галоген, трифлуорметил, нітро, аміно, та феніл.

25 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл та піридиніл, ці піразоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, галоген та трифлуорметил.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - гетероцикл, вибраний з групи: піразоліл та піридиніл, ці піразоліл та піридиніл є заміщеними двічі або більше алкілом.

30 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше алкілом.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази алкілом.

35 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази метилом.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений три рази алкілом.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений три рази метилом.

40 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше галогеном.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше із трифлуорметил.

45 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше нітро.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше аміно.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений двічі або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл та галоген.

50 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та галоген.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений трьома замісниками, вибраними з групи: алкіл та галоген.

55 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та трифлуорметил.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та гідроксіалкіл.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та алкокси-карбоніл.



У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та феніл.

У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули Ia або Ib, де Het - піразоліл, заміщений два рази замісниками, вибраними з групи: алкіл та фураніл.

5 У ще одному втіленні похідним винаходу є сполука формули IIa, IIb, IIIa, IIIb, IVa, IVb, Va, Vb, VIa або VIb, де один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - алкіл, гідроксіалкіл, циклоалкіл, циклоалкіл-алкіл, алкеніл, алкініл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкокси-карбоніл, карбоксил, ціано, нітро, аміно, аміно-карбоніл, N,N-діалкіл-аміно-карбоніл, феніл, бензил або фураніл.

10 У ще одному втіленні один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - алкіл, гідроксіалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, алкокси-карбоніл, нітро, аміно, феніл бензил або фураніл.

У ще одному втіленні один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - алкіл, галоген, трифлуорметил, нітро або аміно.

15 У ще одному втіленні один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - алкіл, феніл або фураніл.

У ще одному втіленні один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - алкіл.

20 У ще одному втіленні один з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$  - гідроген; а інші два з  $R^2$ ,  $R^3$  та  $R^4$ , незалежно один від одного, - галоген.

У ще одному втіленні винаходу алкіл - метил. У ще одному втіленні винаходу алкіл - етил. У ще одному втіленні винаходу галоген - флуор. У ще одному втіленні винаходу галоген - хлор.

У ще одному втіленні похідним винаходу є:

25 (4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
Циклогексил-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
Бензо[1,3]діоксол-5-іл-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
6-(4-Хлор-фенілсульфаніл)-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин;  
30 [2-(4-Хлор-3-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін;  
[2-(5-Хлор-3-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін;  
Циклогексил-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-флуор-феніл)-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-ізобутил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
35 (4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-(2-етоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-трифлуорметил-феніл)-амін;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-піридин-4-іл-амін;  
(5-Хлор-піридин-2-іл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
(6-Хлор-піридин-3-іл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
40 [2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-нітро-феніл)-амін;  
4-[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іламіно]-бензонітрил;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-фенетил-амін;  
(4-Бром-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
45 (4-Хлор-феніл)-[9-метил-2-(5-метил-3-трифлуорметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-діетил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[9-метил-2-(3,4,5-триметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
[2-(4-Хлор-3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін;  
(4-Хлор-феніл)-[9-метил-2-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
50 (4-Хлор-феніл)-[2-(3-фуран-2-іл-5-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
1-[6-(4-Хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти етил-естер;  
[2-(3,5-Біс-трифлуорметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін;  
N-[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-бензен-1,4-діамін;  
55 {2-[6-(4-Хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-2Н-піразол-3-іл]-метанол;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін;  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-(2-метоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін; або  
його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид, проліки, або фармацевтично  
прийнятна сіль.

60 Будь-яка комбінація двох або більше втілень, описаних тут є у рамках заявленого винаходу.

## Визначення замісників

У контексті цього винаходу галоген - флуор, хлор, бром або йод.

У контексті цього винаходу алкіл позначає одновалентний розгалужений або нерозгалужений вуглеводневий ланцюг. Вуглеводневий ланцюг переважно містить від 1 до 18 атомів карбону ( $C_{1-18}$ -алкіл), наприклад, від 1 до 6 атомів карбону ( $C_{1-6}$ -алкіл; нижчий алкіл), охоплюючи пентил, ізопентил, неопентил, третинний пентил, гексил та ізогексил. У ще одному втіленні алкіл –  $C_{1-4}$ -алкіл, охоплюючи бутил, ізобутил, вторинний бутил та третинний бутил. У ще одному втіленні цього винаходу алкіл –  $C_{1-3}$ -алкіл, котрим може, зокрема, бути метил, етил, пропіл або ізопропіл.

У контексті цього винаходу алкеніл позначає карбоновий ланцюг, що містить один або більше подвійних зв'язків, охоплюючи дієни, триєни та полієни. У ще одному втіленні алкеніл винаходу містить від 2 до 8 атомів карбону ( $C_{2-8}$ -алкеніл), наприклад, від 2 до 6 атомів карбону ( $C_{2-6}$ -алкеніл), охоплюючи принаймні один подвійний зв'язок. У ще одному втіленні алкенілом винаходу є етеніл; 1- або 2-пропеніл; 1-, 2- або 3-бутеніл, або 1,3-бутеніл; 1-, 2-, 3-, 4- або 5-гексеніл, або 1,3-гексеніл, або 1,3,5-гексеніл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, або 7-октеніл, або 1,3-октеніл, або 1,3,5-октеніл, або 1,3,5,7-октеніл.

У контексті цього винаходу алкініл позначає розгалужений або нерозгалужений карбоновий ланцюг, що містить один або більше потрійних зв'язків, охоплюючи діїни, триїни та поліїни. У ще одному втіленні алкініл винаходу містить від 2 до 8 атомів карбону ( $C_{2-8}$ -алкініл), наприклад, від 2 до 6 атомів карбону ( $C_{2-6}$ -алкініл), охоплюючи принаймні один потрійний зв'язок. У ще одному втіленні алкінілом винаходу є етиніл; 1-, або 2-пропініл; 1-, 2-, або 3-бутиніл, або 1,3-бутадініл; 1-, 2-, 3-, 4-пентиніл, або 1,3-пентадініл; 1-, 2-, 3-, 4-, або 5-гексиніл, або 1,3-гексадініл або 1,3,5-гексатрініл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5- або 6-гептиніл, або 1,3-гептадініл, або 1,3,5-гептатрініл; 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- або 7-октиніл, або 1,3-октадініл, або 1,3,5-октатрініл, або 1,3,5,7-октатетраїніл.

У контексті цього винаходу гідроксіалкіл позначає алкіл, що визначено вище, цей гідроксіалкіл є заміщеним одною або більше гідроксигрупами. Приклади гідроксіалкілів винаходу охоплюють 2-гідроксіетил, 3-гідрокси-пропіл, 4-гідрокси-бутил, 5-гідрокси-пентил та 6-гідрокси-гексил.

У контексті цього винаходу циклоалкіл позначає циклічний алкіл, що містить, переважно, від 3 до 10 атомів карбону ( $C_{3-10}$ -циклоалкіл), наприклад, від 3 до 8 атомів карбону ( $C_{3-8}$ -циклоалкіл), охоплюючи циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил та циклооктил; або наприклад, від 3 до 6 атомів карбону ( $C_{3-6}$ -циклоалкіл), охоплюючи циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил.

У контексті цього винаходу циклоалкіл-алкіл позначає циклоалкіл, що визначено вище, цей циклоалкіл є заміщеним на алкілі, також визначеному вище. Приклади циклоалкіл-алкілів винаходу охоплюють циклопропілметил та циклопропілетил.

У контексті цього винаходу алкоксигрупа позначає "алкіл-О-"групу, де алкіл визначено вище. Приклади алкоксигруп винаходу охоплюють метокси та етокси.

У контексті цього винаходу алкоксіалкіл позначає "алкіл-О-алкіл-"групу, де алкіл визначено вище. Приклади алкоксіалкілів винаходу охоплюють метокси-метил, метоксіетил, етокси-метил, та етоксіетил.

У контексті цього винаходу алкокси-карбоніл позначає "алкіл-О-CO-"групу, де алкіл визначено вище. Приклади алкокси-карбонілів винаходу охоплюють метил-, етил- та пропіл-естерну групи.

У контексті цього винаходу аміно-карбоніл позначає "аміно-CO-"групу.

У контексті цього винаходу N,N-діалкіл-аміно-карбоніл позначає (третинний) аміно-карбоніл, дизаміщений алкілами, що визначено вище.

## Ізомери

Похідні заявленого винаходу можуть існувати у відмінних стереоізомерних формах, охоплюючи енантіомери, діастереомери, а також геометричні ізомери (цис-транс ізомери). Винахід стосується усіх таких ізомерів та будь-якої їх суміші, охоплюючи рацемічні суміші.

Рацемічні форми можна розділяти на оптичні антиподи відомими способами. Одним шляхом розділення діастереомерних солей є застосування оптично активної кислоти, та вивільнення оптично активної аміно-сполуки обробкою основою. Ще один спосіб розділення рацематів на оптичні антиподи є на основі хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки заявленого винаходу можна тому розділяти на їх оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або l- (тартратів, манделатів або камфорсульфонатів) солей.

Хімічні сполуки заявленого винаходу можна також розділяти утворенням діастереомерних амідів реакцією хімічних сполук заявленого винаходу з оптично активною активованою карбоною кислотою як-то, що похідною від (+) або (-) фенілаланіну, (+) або (-) фенілгліцину,

(+) або (-) камфанової кислоти або утворенням діастереомерних карбаматів реакцією хімічної сполуки заявленого винаходу з оптично активним хлорформіатом тощо.

Додаткові способи розділення оптичних ізомерів є відомими у рівні техніки. Такі способи охоплюють описані Jaques J, Collet A, & Wilen S у "Enantiomers, Racemates, та Resolutions", John Wiley та Sons, New York (1981).

Більш того, деякі хімічні сполуки винаходу, що є оксимами, можуть тому існувати у двох формах, син- та анті- (Z- та E-), залежно від розташування замісників навкруги подвійного зв'язку -C=N-. Хімічна сполука заявленого винаходу може тому бути у син-або анті-формі (Z- та E-), або може бути їх сумішшю.

Фармацевтично Прийнятні Солі

Похідні винаходу можуть бути у будь-якій формі, придатній для застосування. Придатні форми охоплюють фармацевтично (тобто, фізіологічно) прийнятні солі, та форми пре- або проліків хімічної сполуки винаходу.

Приклади фармацевтично прийнятних адитивних солей охоплюють, без обмеження, нетоксичні неорганічні та органічні кислотно-адитивні солі, як-то гідро-хлорид, похідний від хлоридної кислоти, гідробромід, похідний від бромідної кислоти, нітрат, похідний від нітратної кислоти, перхлорат, похідний від перхлоратної кислоти, фосфат, похідний від фосфатної кислоти, сульфат, похідний від сульфатної кислоти, форміат, похідний від мурашиної кислоти, ацетат, похідний від оцтової кислоти, аконат, похідний від аконітової кислоти, аскорбат, похідний від аскорбінової кислоти, бензен-сульфонат, похідний від бензенсульфонової кислоти, бензоат, похідний від бензойної кислоти, цинамат, похідний від коричної кислоти, цитрат, похідний від лимонної кислоти, ембонат, похідний від ембонової кислоти, енантат, похідний від енантової кислоти, фумарат, похідний від фумарової кислоти, глутамат, похідний від глутамінової кислоти, гліколят, похідний від гліколевої кислоти, лактат, похідний від молочної кислоти, малеат, похідний від малеїнової кислоти, малонат, похідний від маленової кислоти, манделат, похідний від мигдалевої кислоти, метансульфонат, похідний від метансульфонової кислоти, етансульфонат, похідний від етансульфонової кислоти, нафталін-2-сульфонат, похідний від нафтален-2-сульфонової кислоти, фталат, похідний від фталевої кислоти, саліцилат, похідний від саліцилової кислоти, сорбат, похідний від Собінової кислоти, стеарат, похідний від стеаринової кислоти, сукцинат, похідний від бурштинової кислоти, тартрат, похідний від винної кислоти, толуен-п-сульфонат, похідний від п -толуенсульфонової кислоти, тощо. Такі солі можна утворювати добре відомими та описаними способами.

Інші кислоти, як-то щавлева кислота, котра не є фармацевтично прийнятною, можуть бути корисними при отриманні солей, корисних як інтермедіати при отриманні похідного винаходу та його фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі.

Солі хімічної сполуки з металами винаходу охоплюють солі лужних металів, як-то сіль натрію хімічної сполуки винаходу, що містить карбоксигрупу.

У контексті цього винаходу "онієві солі" N-вмісної сполуки є також розглянутими як фармацевтично прийнятні солі. Приклади "онієвих солей" охоплюють алкіл-онієві солі, циклоалкіл-онієві солі, та циклоалкілалкіл-онієві солі.

Похідне винаходу може бути у розчинній або нерозчинній формі у фармацевтично прийнятному розчиннику, як-то вода, етанол, тощо. Розчинні форми також охоплюють гідратовані форми, як-то моногідрат, дигідрат, гемігідрат, тригідрат, тетрагідрат, тощо. Загалом, розчинні форми вважають еквівалентними нерозчинним формам для мети цього винаходу.

Способи отримання

Похідні винаходу можна отримати звичайними способами хімічного синтезу, наприклад, описаними у прикладах. Вихідні матеріали для способів, описаних у цій заявці є відомими або їх можна легко отримати звичайними способами з наявних у продажу хімічних матеріалів.

Кінцеві продукти реакцій, описаних тут, можна виділяти звичайними способами, наприклад, екстракцією, кристалізацією, дистиляцією хроматографією, тощо.

Біологічна активність

Похідні винаходу піддавали експериментам in vitro та вони знайдені як корисні модулятори каналів калію. Сполуки винаходу є здатними до селективного модулювання каналів SK1, SK2 та/або SK3.

Тому, у ще одному аспекті винахід стосується застосування похідних винаходу для виробництва медикаментів, котрі можуть бути корисними для лікування або полегшення хвороби або розладу, асоційованого з активністю каналів калію, наприклад, SK-каналів, наприклад, каналів SK1, SK2 та/або SK3.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є респіраторна хвороба, епілепсія, конвульсії, напад, абсанс нападу, спазми судин, спазми

коронарних артерій, ниркові розлади, полікістозна ниркова хвороба, спазми сечового міхура, надактивний сечовий міхур (OAB), нетримання сечі, завада витоку із сечового міхура, інтерстиціальний цистит (IC), еректильна дисфункція, шлунково-кишкова дисфункція, секреторна діарея, ішемія, церебральна ішемія, ішемічна серцева хвороба, стенокардія, коронарна серцева хвороба, аутизм, атаксія, травматичне поранення мозку, хвороба Паркінсона, біполярний розлад, психоз, шизофренія, неспокій, депресія, манія, розлади настрою, деменція, дефіцити пам'яті та уваги, хвороба Альцгеймера, аміотрофний бічний склероз (ALS), дисменорея, нарколепсія, хвороба Рейнода, переміжна кульгавість, синдром Шегрена, аритмія, гіпертензія, міотонічна дистрофія м'язів, еластичність, ксеростомія, діабет типу II, гіперінсулінемія, передчасні пологи, плішивість, рак, синдром подразненого кишечника (IBS), імунопригніченість, мігрень або біль, наприклад, тазовий біль або черевний біль, або симптоми абстиненції, викликані припиненням зловживання хімічними речовинами, зокрема опіоїдами, героїном, кокаїном та морфіном, бензодіазепінами та ліками типу бензодіазепінових, та спиртом.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є респіраторна хвороба, нетримання сечі, еректильна дисфункція, неспокій, епілепсія, психоз, шизофренія, аміотрофний бічний склероз (ALS) або біль.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є респіраторна хвороба, зокрема астма, кістозний фіброз, хронічна обструктивна хвороба легень (COPD) або ринорея.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є надактивний сечовий міхур, наприклад, нетримання сечі.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є нетримання сечі.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є епілепсія, напад, абсанс нападу або конвульсії.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є шизофренія.

У ще одному втіленні хворобою або розладом, асоційованим з активністю каналів калію є біль.

Тестовані сполуки виявляли біологічну активність, визнане ну як описано тут, у мікромольних та суб-мікромольних межах, тобто, нижче 1 - вище 100 мкМ, наприклад, нижче 0,1 - приблизно 10 мкМ.

Фармацевтичні композиції

У ще одному аспекті винахід стосується нових фармацевтичних композицій, що містять терапевтично ефективні кількості похідних винаходу.

Тоді як похідне винаходу для застосування у терапії можна застосовувати у формі чистої хімічної сполуки, краще вводити активний інгредієнт, необов'язково у формі фізіологічно прийнятної солі, у фармацевтичній композиції разом з одним або більше ад'ювантами, наповнювачами, носіями та/або розріджувачами.

У ще одному втіленні винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять похідне винаходу, або його фармацевтично прийнятну сіль або похідне, разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями та, необов'язково, іншими терапевтичними та/або профілактичними інгредієнтами. Носії повинні бути "прийнятними" стосовно сумісності із іншими інгредієнтами композиції та нешкідливими для реципієнта.

Фармацевтичні композиції винаходу можуть бути композиціями, придатними для перорального, ректального, бронхіального, назального, місцевого (у тому числі букального та сублінгвального), трансдермального, вагінального або парентерального (у тому числі шкірного, підшкірного, внутрішньом'язового, інтраперитонеального, внутрішньовенного, внутрішньоартеріального, інтрацеребрального, інтраокулярних ін'єкцій або вливання), або у формі, придатній для застосування інгаляцією або вдуванням, охоплюючи застосування порошків та рідких аерозолів, або системами з безперервним вивільненням. Придатні приклади систем з безперервним вивільненням охоплюють напівпроникні матриці з твердих гідрофобних полімерів, що містять сполуку винаходу, ці матриці можуть бути у формі сформованих виробів, наприклад, плівок або мікрокапсул.

Похідні винаходу, разом із звичайним ад'ювантом, носієм, або розріджувачем, можуть тому мати форму фармацевтичних композицій та їх окремих доз. Такі форми охоплюють тверді, а зокрема таблетки, капсули, порошкові та гранульовані форми, та рідини, зокрема водні або неводні розчини, суспензії, емульсії, еліксири, та капсули заповнені цим, для перорального застосування, супозиторії для ректального застосування, та стерильні придатні для ін'єкцій

розчини для парентерального застосування. Такі фармацевтичні композиції та дозовані форми можуть містити звичайні інгредієнти у звичайних пропорціях, із додатковими активними сполуками або без них, та такі дозовані форми можуть містити будь-яку придатну ефективну кількість активного інгредієнту, відповідну межах добового дозування.

5 Похідне заявленого винаходу можна застосовувати багатьма пероральними та парентеральними дозованими формами. Спеціалістам ясно, що нижченаведені дозовані форми можуть містити, як активний компонент будь-яку хімічну сполуку винаходу або фармацевтично прийнятну сіль хімічної сполуки винаходу.

10 Для отримання фармацевтичних композицій з хімічних сполук заявленого винаходу, фармацевтично прийнятні носії можуть бути твердими або рідкими. Тверді форм препаратів охоплюють порошки, таблетки, капсули, облатки, супозиторії, та дисперсивні гранули. Твердим носієм може бути одна або більше речовин, що можуть також діяти як розріджувачі, ароматизатори, солюбілізатори, лубриканти, суспендувальні агенти, зв'язуючі, консерванти, дезинтегратори таблеток, або інкапсулювальний матеріал.

15 У порошки, носій є мілко подрібненим твердим матеріалом, котрий є у суміші із мілко подрібненим активним компонентом.

У таблетках, активний компонент є змішаним з носієм, що має необхідні зв'язувальні властивості, у придатних пропорціях, та спресованим у потрібну форму та розмір.

20 Порошки та таблетки переваж но містять від 5 до 10-17 про центів активної сполуки. Придатними носіями є магнію карбонат, магнію стеарат, тальк, цукор, лактоза, пектин, декстрин, крохмаль, желатин, трагакант, метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, низькоплавкий віск, масло какао, тощо. Термін "препарат" охоплює композицію активної сполуки з інкапсулювальним матеріалом як носієм, забезпечуючи капсулу, у котрій активний компонент, з носіями або без них, є оточеним носієм. Подібно, охоплені облатки та пастилки. Таблетки, порошки, капсули, облатки та пастилки можна застосовувати як тверді форми, придатні для перорального застосування.

25 Для отримання супозиторіїв низькоплавкий віск, як-то суміш гліцеридів жирних кислот або масло какао, спершу плавлять та активний компонент диспергують гомогенно перемішуванням. Розплавлену гомогенну суміш тоді виливають у потрібного розміру форми, дозволяють охолонути та затверднути.

Композиції, придатні для вагінального застосування, можуть бути песаріями, тампонами, кремами, гелями, пастами, пінками або спреями, що містять на додаток до активного інгредієнту такі носії, які є відомими у рівні техніки як прийнятні.

35 Рідкі препарати охоплюють розчини, суспензії, та емульсії, наприклад, водні або водо-пропіленгліколеві розчини. Наприклад, рідкі препарати для парентеральних ін'єкцій можна формувати як розчини у водному поліетиленгліколевому розчині.

40 Похідне згідно із заявленим винаходом можна тому формувати для парентерального застосування (наприклад, ін'єкцією, наприклад, болюсною ін'єкцією або безперервним в ливанням) та можна представляти дозований форм і в ампулах, попередньо заповнених шприцах або у багато-дозових контейнерах з доданим консервантом. Композиції можуть мати форму суспензії, розчину, або емульсії в олійстих або водних середовищах, та можуть містити суспендувальні агенти, стабілізатори та/або диспергатори. Альтернативно, активний інгредієнт може бути у формі порошку, отриманий асептичним виділенням стерильного твердого продукт або ліофілізацією з розчину, для відтворення придатним середовищем, наприклад, стерильною водою без пірогену, перед застосуванням.

45 Водні розчини, придатні для перорального застосування, можна отримати розчиненням активного компоненту у воді та додаванням придатних барвників, ароматизаторів, стабілізаторів та загусників.

50 Водні суспензії, придатні для перорального застосування можна робити диспергуванням мілко подрібненого активного компоненту у воді з в'язким матеріалом, як-то природні або синтетичні камеді, смоли, метилцелюлоза, натрію карбоксиметилцелюлоза, або інші добре відомі суспендувальні агенти.

55 Також охоплено тверді форми препаратів для перетворення, безпосередньо перед застосуванням, у рідку форму препарату для перорального застосування. Такі рідкі форми охоплюють розчини, суспензії, та емульсії. Ці препарати можуть містити, на додаток до активного компоненту, барвники, ароматизатори, стабілізатори, буфери, штучні та природні підсолоджувачі, диспергатори, загусники, солюбілізатори, тощо.

60 Для місцевого застосування до епідермісу хімічну сполук у згідно з винаходом можна формувати як мазі, креми або лосьйони, або як трансдермальну пов'язку. Мазі та креми можна, наприклад, формувати з водною або оліїстою основою з додаванням придатного загуснику.

Лосьйони можна формувати з водною або олійною основою та вони повинні загалом також містити один або більше емульгаторів, стабілізаторів, диспергаторів, суспендувальних агентів, загусників або барвників.

Композиції, придатні для місцевого застосування у роті охоплюють пастилки, що містять активний агент в ароматизованій основі, пастилки, що містять активний інгредієнт в інертній основі, як-то желатин та гліцерин; та промивки для рота, що містять активний інгредієнт у придатному рідкому носії.

Розчини або суспензії вносять безпосередньо у назальну порожнину звичайними засобами крапельниці чи піпетки або спреєм. Композиції можуть бути в одно- або багатовдозовій формі. В останньому випадку крапельниці чи піпетки, цього можна досягти застосуванням пацієнтом прийнятного, попередньо визначеного об'єму розчину або суспензії. У випадку спрею, цього можна досягти, наприклад, засобами вимірювального розпилювального насоса.

Застосування до респіраторного тракту можна також досягти за допомогою аерозолу, у котрому активний інгредієнт є в упаковці під тиском з придатним пропелентом, як-то хлорфлуоркарбон (CFC), наприклад, дихлордифлуорметан, трихлорфлуорметан, або дихлортетрафлуоретан, карбон діоксид, або іншим придатним газом. Аерозоль звичайно також містить сурфактант, як-то лецитин. Доза ліків може бути регульованою нормованим клапаном.

Альтернативно активні інгредієнти можуть бути у формі сухого порошку, наприклад, суміші порошку сполуки у придатній порошковій основі, як-то лактоза, крохмаль, похідні крохмалю, як-то гідроксипропілметилцелюлоза та полівінілпіролідон (PVP). Порошковий носій повинен утворювати гель у назальній порожнині. Порошкова композиція може бути у формі окремої дози, наприклад, у капсулах або картриджах, наприклад, з желатину, або блістерних упаковках з котрих порошок можна застосовувати інгаляторами.

У композиціях для застосування до респіраторного тракту, охоплюючи назальні композиції, сполука повинна загалом мати невеликий розмір частинок, наприклад, порядку 5 мікрон або менше. Такий розмір частинок можна отримати засобами, відомими у рівні техніки, наприклад, мікронізацією.

Коли потрібно, можна застосовувати композиції, адаптовані для отримання безперервного вивільнення активного інгредієнту.

Фармацевтичні препарати є переважно у формах окремих доз. У такій формі, препарат поділяють на окремі дози, що містять прийнятні кількості активного компоненту. Формою окремої дози може бути упакований препарат, упаковка, що містить дискретні кількості препарату, як-то упаковані таблетки, капсули та порошки у склянках або ампулах. Також, окремою дозованою формою може бути капсула, таблетка, облатка або пастилка, або прийнятне число будь-якої з цих упакованих форм.

В одному втіленні винахід стосується таблетки або капсули для перорального застосування

У ще одному втіленні винахід стосується рідини для внутрішньовенного застосування та безперервного вливання.

Наступні деталі стосовно способів композиції та застосування можуть бути знайденими у Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA).

Терапевтично ефективна доза стосується кількості активного інгредієнту, котра полегшує симптоми або стан. Терапевтичну ефективність та токсичність, наприклад,  $ED_{50}$  та  $LD_{50}$ , можна визначати стандартними фармакологічними способами у культурах клітин або на експериментальних тваринах. Співвідношення доз між терапевтичною та токсичною дією є терапевтичним індексом та його можна виразити співвідношенням  $LD_{50}/ED_{50}$ . Фармацевтичні композиції, котрі виявляють великі терапевтичні індекси, є кращими.

Застосовувана доза треба обережно підганяти до віку, маси та або стану особи, що лікують, а також шляху застосування, дозованої форми та режиму, та потрібного результат, та точне дозування повинен визначати лікар.

Дозування залежить від природи та суворості хвороби, що лікують, та шляху застосування, та залежить від компетенції лікаря, та його можна варіювати титруванням дозування до конкретних обставин цього винаходу для продукування потрібної терапевтичної дії. Однак, зараз вважають, що фармацевтичні композиції, що містять приблизно від 0,1 до 500 мг активного інгредієнту на дозу, наприклад, приблизно від 1 до 100 мг, наприклад, приблизно від 1 до 10 мг, є придатними для терапевтичного лікування.

Активний інгредієнт можна застосовувати одною або кількома дозами на добу. Задовільний результат можна, у деяких випадках, отримати при дозуванні 0,1 мг/кг внутрішньовенно та 1 мг/кг перорально. Вище обмеження меж дозування, як зараз вважають, є приблизно 10 мг/кг внутрішньовенно та 100 мг/кг перорально. Іншими межами є приблизно від 0,1 мг/кг до 10 мг/кг/добу внутрішньовенно, та приблизно від 1 мг/кг до 100 мг/кг/добу перорально.

## Способи терапії

У ще одному аспекті винахід стосується способу попередження, лікування або полегшення хвороби або розладу чи стану тварини, охоплюючи людину, котрі є чутливими до модулювання каналів калію, зокрема SK-каналів, спосіб полягає у застосуванні до такої тварини, охоплюючи

людину, при необхідності цього терапевтично-ефективної кількості похідного винаходу.

Показання, розглянуті згідно з винаходом вище наведено.

Зараз вважають, що придатними межами дозування є 0,1-1000 міліграм на добу, 10-500 міліграм на добу, або 30-100 міліграм на добу, залежно, як звичайно, від точного режиму застосування, форми застосування, показання, проти котрого застосування є спрямованим, особи та маси тіла особи, та крім того досвіду лікаря або ветеринара.

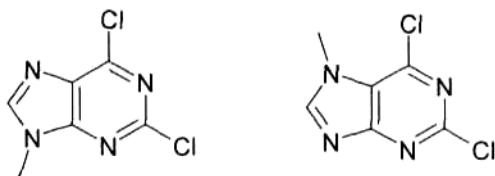
Задовільний результат можна, у деяких випадках, отримати при дозуванні 0,005 мг/кг внутрішньовенно та 0,01 мг/кг перорально. Вище обмеження меж дозування є приблизно 10 мг/кг внутрішньовенно та 100 мг/кг перорально. Іншими межами є приблизно від 0,001 до 1 мг/кг внутрішньовенно та приблизно від 0,1 до 10 мг/кг перорально.

## ПРИКЛАДИ

Винахід далі ілюстровано посиланням на наступні приклади, котрі не обмежують рамок винаходу.

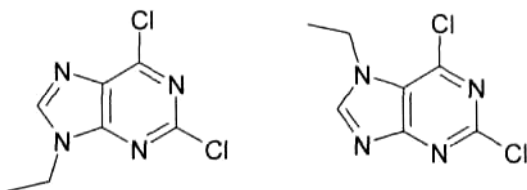
## Приклад 1

2,6-Дихлор-9-метил-9Н-пурин та 2,6-Дихлор-7-метил-7Н-пурин

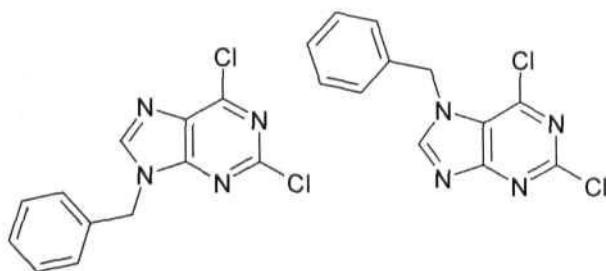


Натрію гідрид (60 % у мінеральній оливі, 2,53 г, 63,5 ммоль) додавали до охолодженого льодом розчину 2,6-дихлорпурина (10,0 г, 52,9 ммоль) у тетрагідрофурани (75 мл) та суміш перемішували протягом 30 хвил. Метилйодид (3,29 мл, 52,9 ммоль) додавали краплями та реакційну суміш перемішували протягом ночі. Додавали воду та водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні фази сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом. Дихлорметан додавали та нерозчинений матеріал збирали фільтруванням. Кристалічна сполука виявилася 2,6-дихлор-7-метил-7Н-пурином (1,19 г, 11 %) Фільтрат концентрували під вакуумом та очищали флеш-хроматографією (етилацетат/гептан), отримуючи 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурин (3,0 г, 28 %).

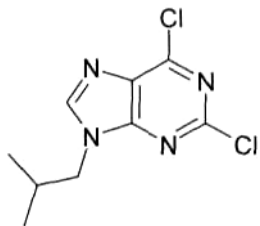
2,6-Дихлор-9-етил-9Н-пурин та 2,6-Дихлор-7-етил-7Н-пурин



Були отриманими згідно з прикладом 1, застосовуючи етилийодид замість метилйодиду. 9-Бензил-2,6-дихлор-9Н-пурин та 7-Бензил-2,6-дихлор-7Н-пурин

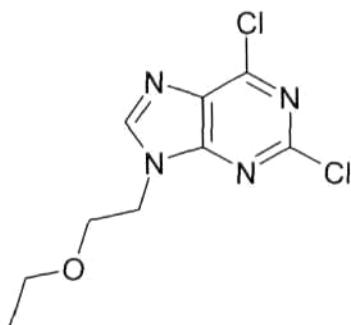


Були отриманими згідно з прикладом 1, застосовуючи бензилбромід замість метилйодиду.  
2,6-Дихлор-9-ізобутил-9Н-пурин



5

Було отримано згідно з прикладом 1, застосовуючи 1-бром-2-метилпропан замість метилйодиду. У цьому випадку виділяли тільки один ізомер.  
2,6-Дихлор-9-(2-етоксіетил)-9Н-пурин



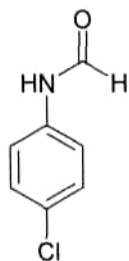
10

Було отримано згідно з прикладом 1, застосовуючи 2-брометил-етил-етер замість метилйодиду. У цьому випадку виділяли тільки один ізомер.

Приклад 2

15

N-(4-Хлор-среніл)-формамід

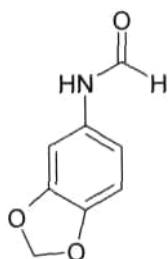


20

4-Хлоранілін (15 г, 117 ммоль) та мурашину кислоту (25 мл, 663 ммоль) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 2 годин. Суміш концентрували під вакуумом. Насичений водний натрію гідрогенкарбонат додавали та водну фазу двічі екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні фази сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи N-(4-хлор-феніл)-формамід (17,6 г, 97 %) як сіру кристалічну сполуку.

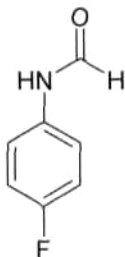
25

N-Бензо[1,3]діоксол-5-іл-формамід



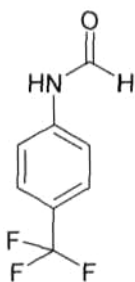


Було отримано згідно з прикладом 2 з 3,4-(метилендіокси)аніліну та мурашиної кислоти.  
N-(4-Флуор-феніл)-формамід



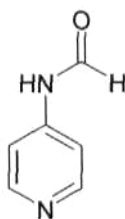
5

Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-флуораніліну та мурашиної кислоти.  
N-(4-Трифлуорметил-феніл)-формамід



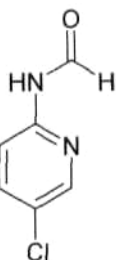
10

Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-(трифлуорметил)аніліну та мурашиної кислоти.  
N-Піридин-4-іл-формамід



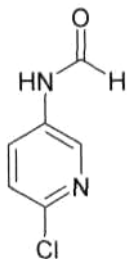
15

Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-амінопіридину та мурашиної кислоти.  
N-(5-Хлор-піридин-2-іл)-формамід



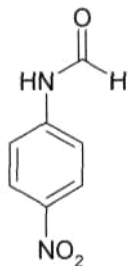
20

Було отримано згідно з прикладом 2 з 2-аміно-5-хлорпіридину та мурашиної кислоти.  
N-(6-Хлор-піридин-3-іл)-формамід



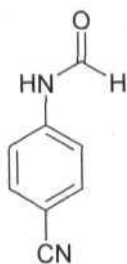
Було отримано згідно з прикладом 2 з 5-аміно-2-хлорпіридину та мурашиної кислоти.  
N-(4-Нітро-феніл)-формамід

5



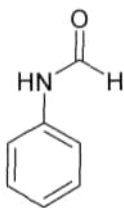
Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-нітроаніліну та мурашиної кислоти  
N-(4-Ціано-феніл)-формамід

10



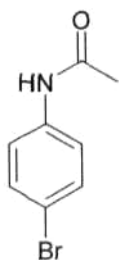
Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-ціаноаніліну та мурашиної кислоти.  
N-Феніл-формамід

15



Було отримано згідно з прикладом 2 з аніліну та мурашиної кислоти.  
N-(4-Бром-феніл)-ацетамід

20

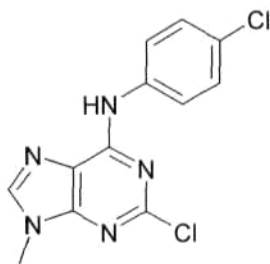


Було отримано згідно з прикладом 2 з 4-броманіліну та мурашиної кислоти.

Приклад 3

(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін

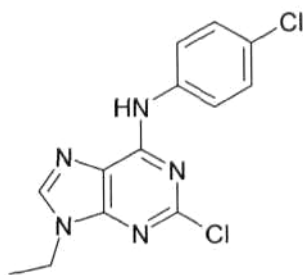
5



N-(4-Хлор-феніл)-форма́мід (766 мг, 4,93 ммоль) розчиняли у N, N диметилформа́міді (10 мл). Натрію гі́дрид (60 % у мінеральній оливі, 240 мг, 5,91 ммоль) додавали та суміш перемішували протягом 30 хвил. 2,6-Дихлор-9-метил-9Н-пу́рин (1,0 г 4,93 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при 80 °С протягом 2 годин охолоджували до кімнатної температури та виливали у воду. Утворений осад збиралі фільтруванням, промивали водою та сушили, отримуючи (2-хлор-9-метил-9Н-пу́рин-6 іл)-(4-хлор-феніл)-амін (1,2 г, 4,08 ммоль, 83 %).

(2-Хлор-9-етил-9Н-пу́рин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін

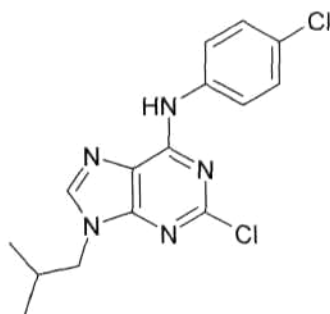
15



Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-хлор-феніл)-форма́мідом та 2,6-дихлор-9-етил-9Н-пу́рином.

20

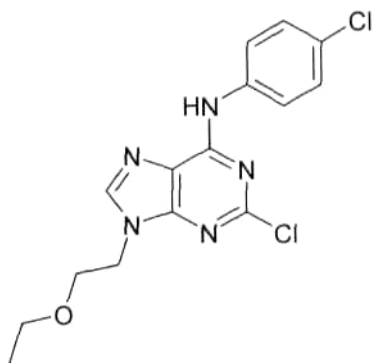
(2-Хлор-9-ізобутил-9Н-пу́рин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін



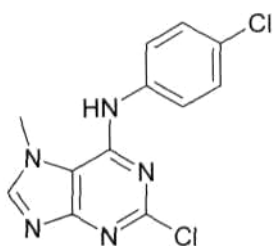
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-хлор-феніл)-форма́мідом та 2,6-дихлор-9-ізобутил-9Н-пу́рином.

25

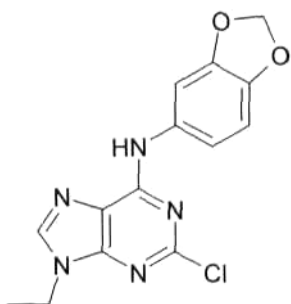
[2-Хлор-9-(2-етоксіетил)-9Н-пу́рин-6-іл1-(4-хлор-феніл)-амін



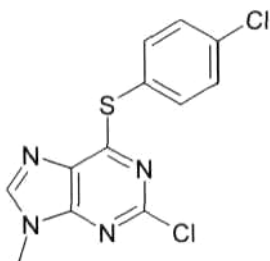
- 5 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-хлор-феніл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-(2-етоксіетил)-9H-пурину.  
(2-Хлор-7-метил-7H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін



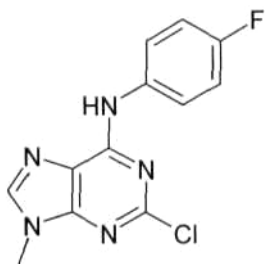
- 10 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-хлор-феніл)-формаміду та 2,6-дихлор-7-метил-7H-пурину.  
Бензо[1,3]діоксол-5-іл-(2-хлор-9-етил-9H-пурин-6-іл)-амін



- 15 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-бензо[1,3]діоксол-5-іл-формаміду та 2,6-дихлор-9-етил-9H-пурину.  
2-Хлор-6-(4-хлор-фенілсульфаніл)-9-метил-9H-пурин

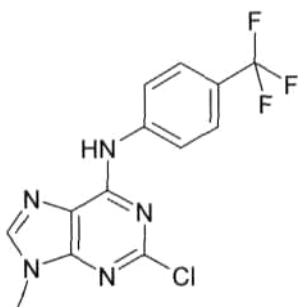


- 20 Було отримано згідно з прикладом 3 з 4-хлорбензентіолу та 2,6-дихлор-9-етил-9H-пурину.  
(2-Хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-флуор-феніл)-амін



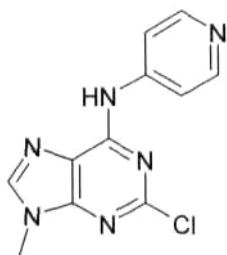
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-флуор-феніл)-формаміду\_та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

5 (2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-триФлуорметил-феніл)-амін



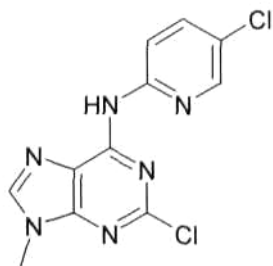
10 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-трифлуорметил-феніл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-піридин-4-іл-амін



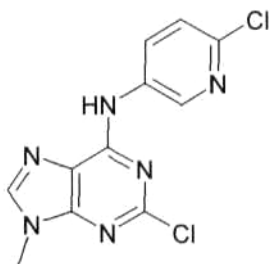
15 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-піридин-4-іл-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(5-хлор-піридин-2-іл)-амін



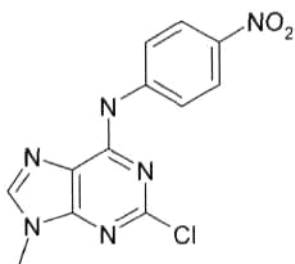
20 Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(5-хлор-піридин-2-іл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(6-хлор-піридин-3-іл)-амін



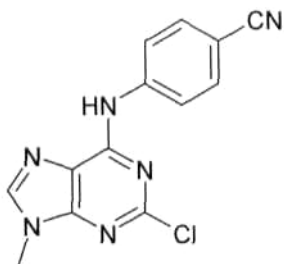
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(6-хлор-піридин-3-іл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

5 (2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)N4-нітро-феніл)-амін



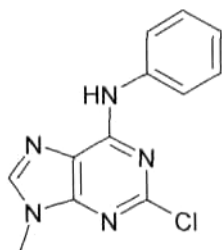
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-нітро-феніл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

10 4-(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іламіно)-бензонітрил



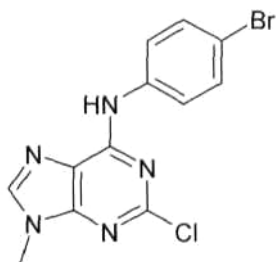
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-ціано-феніл)-формаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурину.

15 (2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-феніл)-амін



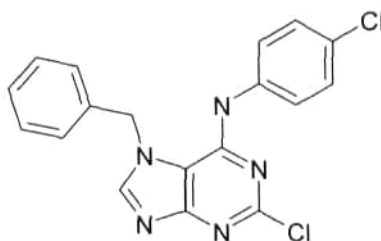
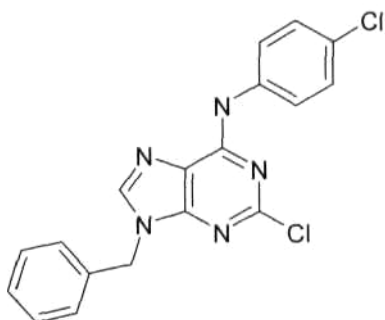
Було отримано згідно з прикладом 3 з N-феніл-формамід та 2,6-дихлор-9-метил-9Н-пурин. (4-Бром-феніл)-(2-хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-амін

20



Було отримано згідно з прикладом 3 з N-(4-бром-феніл)-ацетаміду та 2,6-дихлор-9-метил-9H-пурину.

- 5 (9-Бензил-2-хлор-9H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін та (7-бензил-2-хлор-7H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін

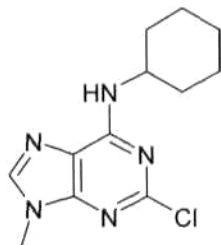


- 10 Суміш (9-бензил-2-хлор-9H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та (7-бензил-2-хлор-7H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну було отримано згідно з прикладом 3 з суміші 9-бензил-2,6-дихлор-9H-пурину та 7-бензил-2,6-дихлор-7H-пурину та N-(4-хлор-феніл)-формаміду.

Приклад 4

(2-Хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-циклогексил-амін

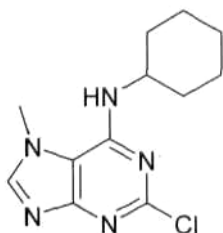
15



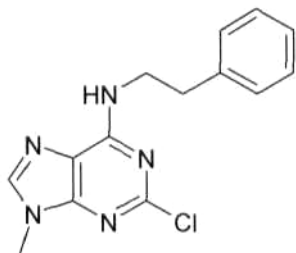
2,6-Дихлор-9-метил-9H-пурин (1,40 г, 6,93 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (25 мл). Тріетиламін (4,81 мл, 34,5 ммоль) та циклогексиламін (0,79 мл, 6,90 ммоль) додавали та реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували під вакуумом. Додавали воду, а далі екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні фази сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-циклогексил-амін (1,5 г, 82 %) як кристалічну сполуку.

25

(2-Хлор-7-метил-7H-пурин-6-іл)-циклогексил-амін



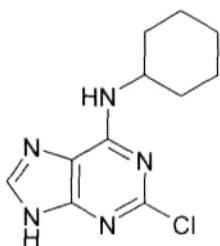
Було отримано згідно з прикладом 4 з 7-метил-2,6-дихлор-9Н-пурину та циклогексиламіну.  
(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-фенетил-амін



5

Було отримано згідно з прикладом 4 з 9-метил-2,6-дихлор-9Н-пурину та фенетиламіну.  
Приклад 5  
(2-Хлор-9Н-пурин-6-іл)-циклогексил-амін

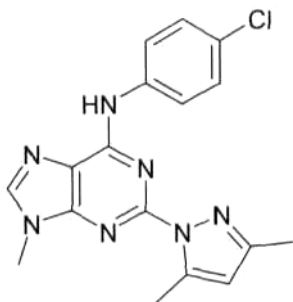
10



2,6-Дихлорпурин (2,5 г, 13,23 ммоль) та циклогексиламін (1,51 мл, 13,2 ммоль) розчиняли в ацетонітрилі (25 мл) та гріли до 50 °С протягом 5 діб. Білий осад збирали фільтруванням та застосовували без очистки.

15

Приклад 6  
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 6.1)



20

Натрію гідрид (60 % у мінеральній оліві, 160 мг, 4,1 ммоль) додавали до 3,5-диметилпіразолу (320 мг, 3,4 ммоль) у N,N-диметилформаміді (10 мл) та суміш перемішували протягом 30 хвил. (2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін (1,0 г 3,40 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при 120 °С протягом 4 діб, охолоджували та виливали у воду. Водну фазу екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні фази сушили безводним магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метаноN-амоніяк), отримуючи (4-хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (160 мг, 13 %) як жовту кристалічну сполуку.

25

RX-IEP-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 354,1227 Да. Розрах. 354,123396 Да, відх.-2 млн<sup>-1</sup>.

30

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, сульфат

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (10,0 г, 28,3 ммоль) розчиняли в етанолі (200 мл). Сульфатну кислот у (1,7 мл, 31 ммоль) додавали краплями. Утворені білі кристали збирали фільтруванням, промивали етанолом та сушили, отримуючи (4-хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, сульфат (11,1 г, 87 %) як білу кристалічну сполуку. Т.пл. 218 °С.

35

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, хлорид

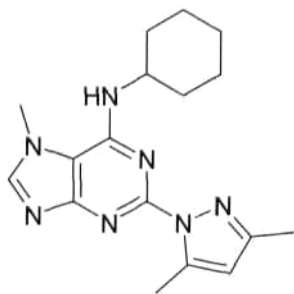


(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (1,4 г, 4,0 ммоль) розчиняли в етанолі (25 мл). Концентровану хлоридну кислоту (0,4 мл, 4,3 ммоль) додавали краплями. Утворені білі кристали збирали фільтруванням, промивали етанолом та сушили, отримуючи (4-хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, хлорид (1,3 г, 84 %) як білу кристалічну сполуку.

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, бромід

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (500 мг, 1,4 ммоль) розчиняли в етанолі (10 мл). Концентровану бромідну кислоту (0,12 мл, 1,6 ммоль) додавали краплями. Утворені білі кристали збирали фільтруванням, промивали етанолом та сушили, отримуючи (4-хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін, бромід (510 мг, 83 %) як білу кристалічну сполуку. Т.пл. 235 °С.

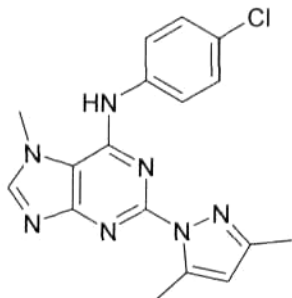
Циклогексил-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 6,2)



Було отримано згідно з прикладом 6 з (2-хлор-7-метил-7Н-пурин-6-іл)-циклогексил-аміну та 3,5-диметилпіразолу.

РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 326,2081 Да. Розрах. 326,209318 Да, відх.-3,7 млн<sup>-1</sup>.

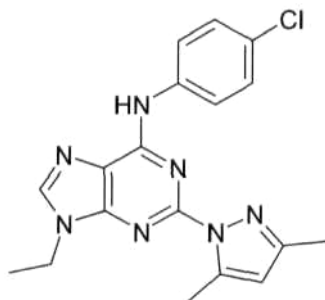
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 6,3)



Було отримано згідно з прикладом 6 з (2-хлор-7-метил-7Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та 3,5-диметилпіразолу.

РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 354,1226 Да. Розрах. 354,123396 Да, відх.-2,2 млн<sup>-1</sup>.

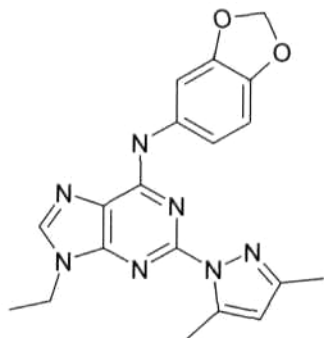
(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 6,4)



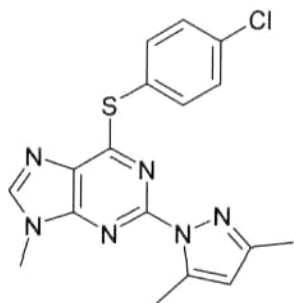
Було отримано згідно з прикладом 6 з (2-хлор-9-етил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та 3,5-диметилпіразолу.

РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 368,1399 Да. Розрах. 368,139046 Да, відх. 2,3 млн<sup>-1</sup>.

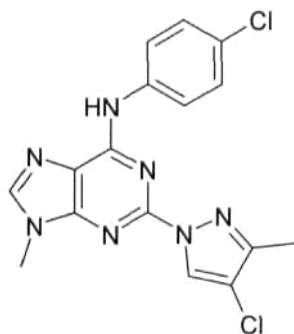
Бензо[1,3]діоксол-5-іл-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 6,5)



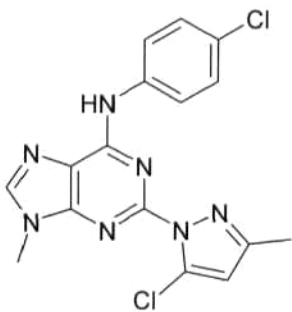
- 5 Було отримано згідно з прикладом 6 з бензо[1,3]діоксол-5-іл-(2-хлор-9-етил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 3,5-диметилпіразолу.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 378,1679 Да. Розрах. 378,167848 Да, відх. 0,1 млн<sup>-1</sup>.  
 6-(4-Хлор-фенілсульфаніл)-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин (Сполука 6,6)



- 10 Було отримано згідно з прикладом 6 з 2-хлор-6-(4-хлор-фенілсульфаніл)-9-метил-9Н-пурину та 3,5-диметилпіразолу.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 371,0863 Да. Розрах. 371,084568 Да, відх. 4,7 млн<sup>-1</sup>.  
 [2-(4-Хлор-3-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін (Сполука 6,7)



- 20 Було отримано згідно з прикладом 6 з (2-хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та 4-хлор-3-метил-1Н-піразолу.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 374,0692 Да. Розрах. 374,068774 Да, відх. 1,1 млн<sup>-1</sup>.  
 [2-(5-Хлор-3-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін (Сполука 6,8)

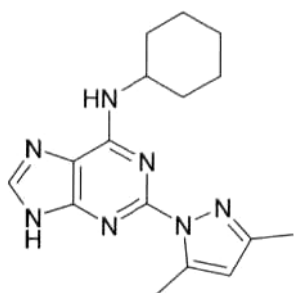


Було отримано згідно з прикладом 6 з (2-хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та 5-хлор-3-метил-1Н-піразолу.

5     PX-IEP-MS-VP [M+H]<sup>+</sup> показала 374,0699 Да. Розрах. 374,068774 Да, відх. 3 млн<sup>-1</sup>.

Приклад 7

Циклогексил-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 7,1)



10

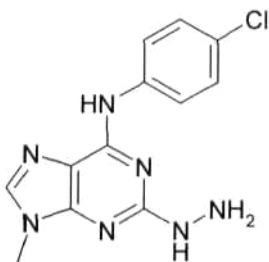
(2-Хлор-9Н-пурин-6-іл)-циклогексил-амін (1,0 г, 3,47 ммоль), 3,5-диметилпіразол (834 мг, 8,68 ммоль) та ацетонітрил (10 мл) змішували у герметичній склянці та гріли у мікрохвильовій шафі при 200 °С протягом 50 хвил. Додавали воду та осад збирали фільтруванням. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол), отримуючи циклогексил-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін (210 мг, 19 %) як білий порошок.

15

PX-IEP-MS-VP [M+H]<sup>+</sup> показала 312,192 Да. Розрах. 312,193668 Да, відх.-5,3 млн<sup>-1</sup>.

Приклад 8

(4-Хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-амін

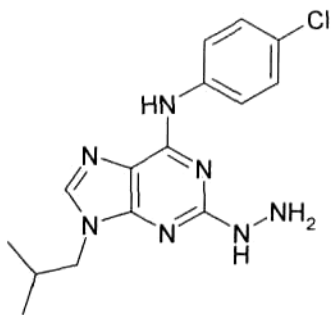


20

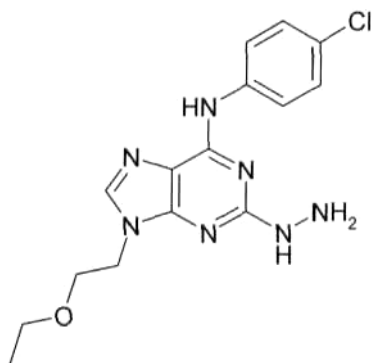
(2-Хлор-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін (3,58 г, 12,1 ммоль) розчиняли у тетрагідрофурані (50 мл). Гідразин моногідрат (26 мл, 536 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. Наступної доби додавали воду та утворений твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою та сушили, отримуючи (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-амін (3,16 г, 90 %) як білу кристалічну сполуку.

25

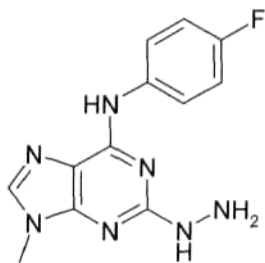
(4-Хлор-феніл)-(2-гідразино-9-ізобутил-9Н-пурин-6-іл)-амін



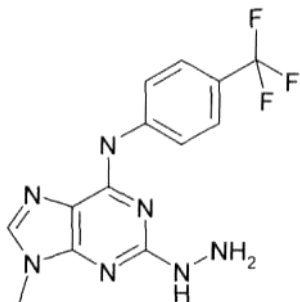
- 5 Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-ізобутил-9H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та гідразин моногідрату.  
(4-Хлор-Феніл)-(9-(2-етоксіетил)-2-гідразино-9H-пурин-6-іл)-амін



- 10 Було отримано згідно з прикладом 8 з [2-хлор-9-(2-етоксіетил)-9H-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-аміну та гідразин моногідрату.  
(4-Флуор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-амін

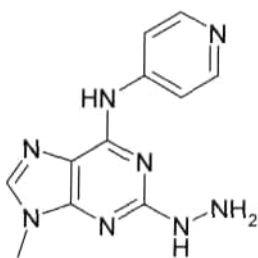


- 15 Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-флуор-феніл)-аміну та гідразин моногідрату.  
(2-Гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-трифлуорметил-феніл)-амін



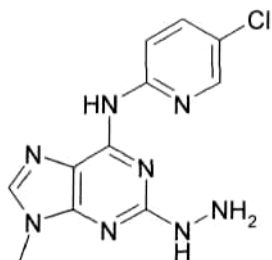
- 20 Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-трифлуорметил-феніл)-аміну та гідразин моногідрату.

(2-Гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-піридин-4-іл-амін



5 Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-піридин-4-іл-аміну та гідазин моногідрату.

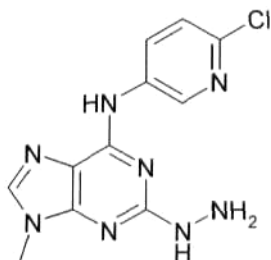
(5-Хлор-піридин-2-іл)-(2-гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-амін



10

Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(5-хлор-піридин-2-іл)-аміну та гідазин моногідрату.

(6-Хлор-піридин-3-іл)-(2-гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-амін

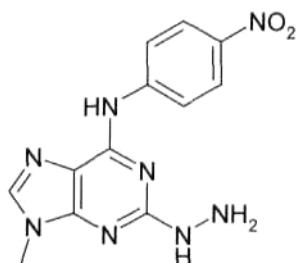


15

Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(6-хлор-піридин-3-іл)-аміну та гідазин моногідрату.

(2-Гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-нітро-феніл)-амін

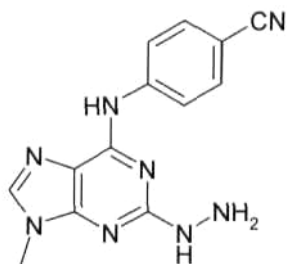
20



Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-(4-нітро-феніл)-аміну та гідазин моногідрату.

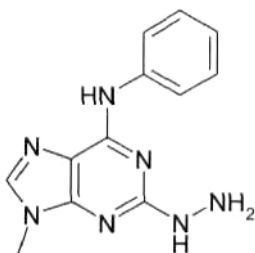
25

4-(2-Гідразино-9-метил-9H-пурин-6-іламіно)-бензонітрил



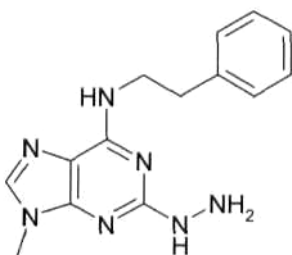
Було отримано згідно з прикладом 8 з 4-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іламіно)-бензонітрил та гіdraзин моногідрату.

5 (2-Гіdraзино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-феніл-амін



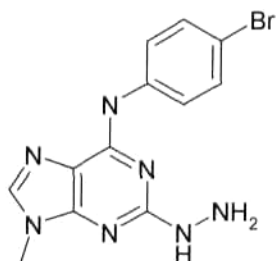
Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-феніл-аміну та гіdraзин моногідрату.

10 (2-Гіdraзино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-фенетил-амін



Було отримано згідно з прикладом 8 з (2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-фенетил-аміну та гіdraзин моногідрату.

15 (4-Бром-феніл)-(2-гіdraзино-9-метил-9H-пурин-6-іл)-амін

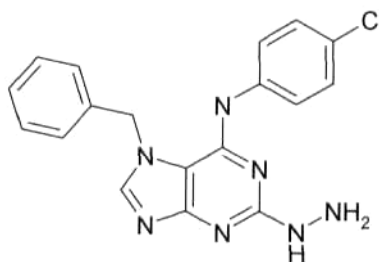
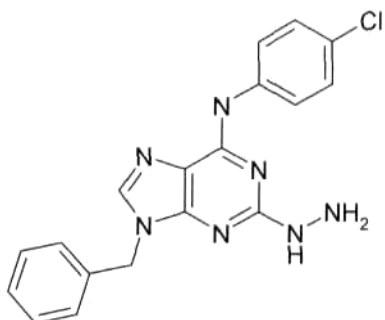


Було отримано згідно з прикладом 8 з (4-бром-феніл)-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-іл)-аміну та гіdraзин моногідрату.

(9-Бензил-2-гіdraзино-9H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін та (7-бензил-2-гіdraзино-7H-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-амін

20

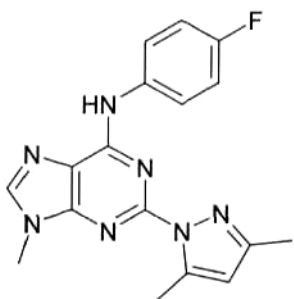
25



Суміш (9-бензил-2-гідразино-9Н-пурін-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та (7-бензил-2-гідразино-7Н-пурін-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну було отримано згідно з прикладом 8 з суміші (9-бензил-2-хлор-9Н-пурін-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та (7-бензил-2-хлор-7Н-пурін-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та гідрозин моногідрату.

Приклад 9

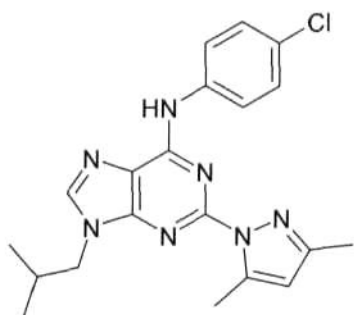
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурін-6-іл]-(4-флуор-феніл)-амін (Сполука 9,1)



(4-Флуор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурін-6-іл)-амін (900 мг, 3,29 ммоль) та 2,4-пентандіон (0,47 мл, 4,16 ммоль) в етанолі (25 мл) гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом 20 хвил. Додавали воду та збирали білу кристалічну сполуку фільтруванням, промивали водою та сушили, отримуючи [2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9А7-пурін-6-іл]-(4-флуор-феніл)-амін (1,1 г, 100 %).

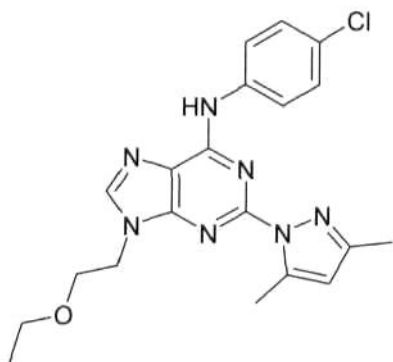
РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 338,1526 Да. Розрах. 338,152946 Да, відх.-1 млн<sup>-1</sup>.

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-ізобутил-9Н-пурін-6-іл]-амін (Сполука 9,2)



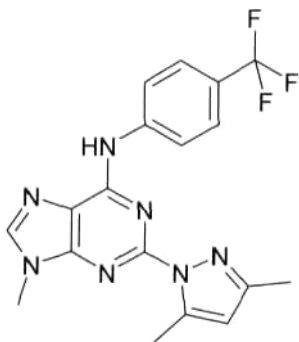
Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-ізобутил-9Н-пурін-6-іл)-аміну та 2,4-пентандіону.

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-(2-етоксіетил)-9Н-пурін-6-іл]-амін (Сполука 9,3)



Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-[9-(2-етоксіетил)-2-гідразино-9Н-пурин-6-іл]-аміну та 2,4-пентандіону.

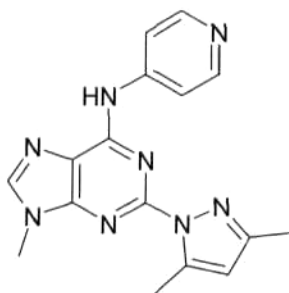
5 [2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-[4-(4-трифлуорметил-феніл)-амін (Сполука 9,4)



10 Було отримано згідно з прикладом 9 з (2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-[4-трифлуорметил-феніл]-аміну та 2,4-пентандіону.

РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 388,1517 Да. Розрах. 388,149752 Да, відх. 5 млн<sup>-1</sup>.

[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-піридин-4-іл-амін (Сполука 9,5)



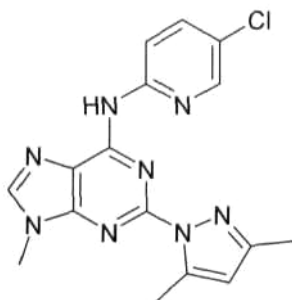
15

Було отримано згідно з прикладом 9 з (2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-піридин-4-іл-аміну та 2,4-пентандіону.

РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 321,1592 Да. Розрах. 321,157617 Да, відх. 4,9 млн<sup>-1</sup>.

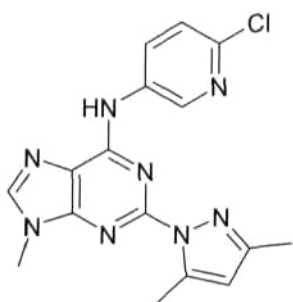
20 (5-Хлор-піридин-2-іл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,6)





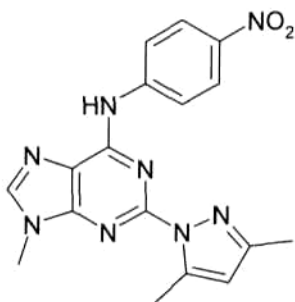
Було отримано згідно з прикладом 9 з (5-хлор-піридин-2-іл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 2,4-пентандіону.

- 5      РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 355,1204 Да. Розрах. 355,118645 Да, відх. 4,9 млн<sup>-1</sup>.  
(6-Хлор-піридин-3-іл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,7)



- 10      Було отримано згідно з прикладом 9 з (6-хлор-піридин-3-іл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 2,4-пентандіону.

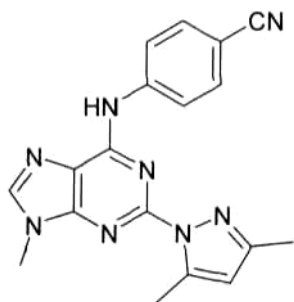
РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 355,1179 Да. Розрах. 355,118645 Да, відх.-2,1 млн<sup>-1</sup>.  
[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-нітро-феніл)-амін (Сполука 9.8)



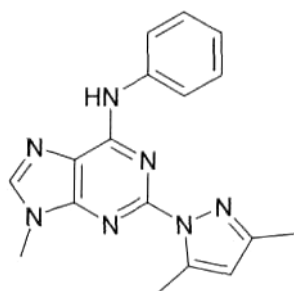
15

Було отримано згідно з прикладом 9 з (2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-(4-нітро-феніл)-аміну та 2,4-пентандіону.

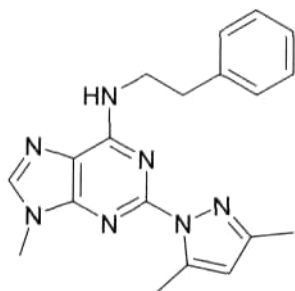
- 20      РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 365,1461 Да. Розрах. 365,147447 Да, відх.-3,7 млн<sup>-1</sup>.  
4-[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іламіно]1-бензонітрил (Сполука 9,9)



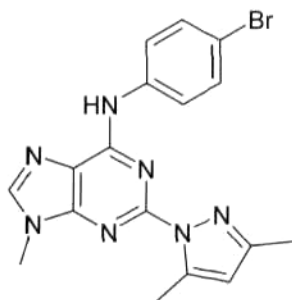
- 5 Було отримано згідно з прикладом 9 з 4-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іламіно)-бензонітрилу та 2,4-пентандіону.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 345,1593 Да. Розрах. 345,157617 Да, відх. 4,9 млн<sup>-1</sup>.  
 [2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін (Сполука 9,10)



- 10 Було отримано згідно з прикладом 9 з (2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-феніл-аміну та 2,4-пентандіону.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 320,1629 Да. Розрах. 320,162368 Да, відх. 1,7 млн<sup>-1</sup>.  
 [2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл1-фенетил-амін (Сполука 9,11)

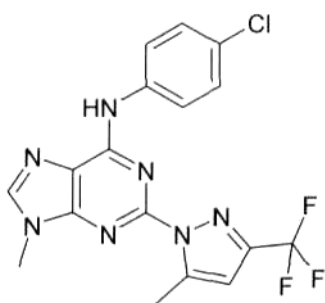


- 15 Було отримано згідно з прикладом 9 з (2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-фенетил-аміну та 2,4-пентандіону.  
 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 348,1941 Да. Розрах. 348,193668 Да, відх. 1,2 млн<sup>-1</sup>.  
 20 (4-Бром-феніл)-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,12)



Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-бром-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 2,4-пентандіону.

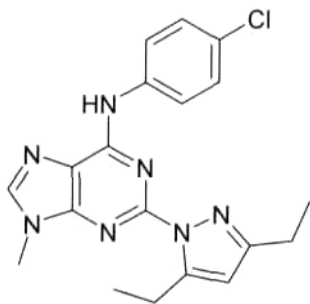
- 5 (4-Хлор-феніл)-[9-метил-2-(5-метил-3-трифлуорметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9.13)



- 10 Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 1,1,1-трифлуор-2,4-пентандіону.

РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 408,0948 Да. Розрах. 408,09513 Да, відх.-0,8 млн<sup>-1</sup>.

(4-Хлор-феніл)-[2-(3,5-діетил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,14)

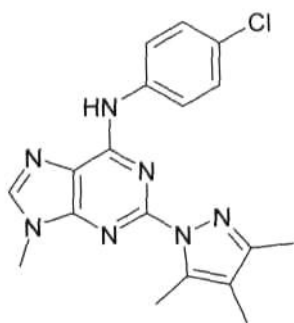


- 15

Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 3,5-гептандіону.

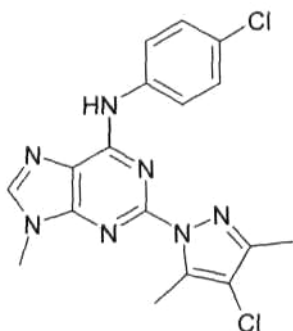
РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 382,1542 Да. Розрах. 382,154696 Да, відх.-1,3 млн<sup>-1</sup>.

- 20 (4-Хлор-феніл)-[9-метил-2-(3,4,5-триметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,15)



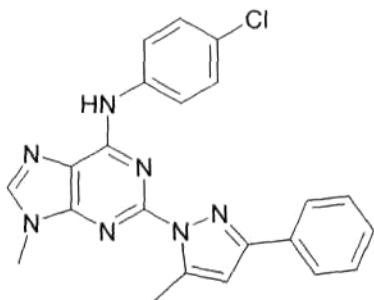
Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 3-метил-2,4-пентандіону.

- 5      РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 368,1389 Да. Розрах. 368,139046 Да, відх.-0,4 млн<sup>-1</sup>.  
[2-(4-Хлор-3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]Н4-хлор-феніл)-амін (Сполука 9,16)



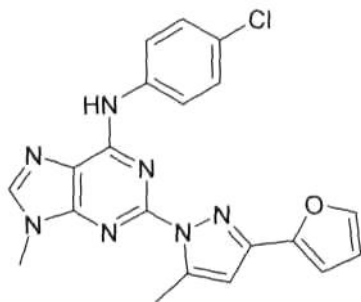
- 10      Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 3-хлорацетилацетону.

- 15      РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 388,0852 Да. Розрах. 388,084424 Да, відх. 2 млн<sup>-1</sup>.  
(4-Хлор-феніл)Н9-метил-2-(5-метил-3-феніл-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін (Сполука 9,17)



Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та бензоїлацетону.

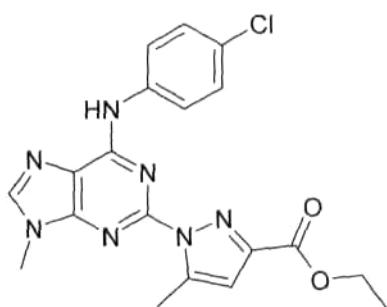
- 20      РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 416,1393 Да. Розрах. 416,139046 Да, відх. 0,6 млн<sup>-1</sup>.  
(4-Хлор-феніл)Н2-(3-фуран-2-іл-5-метил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл1-амін (Сполука 9,18)



Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та 1-(2-фурил)-1,3-бутандіону.

5     PX-IEP-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 406,1169 Да. Розрах. 406,118311 Да, відх.-3,5 млн<sup>-1</sup>.

1-[6-(4-Хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти етил-естер (Сполука 9,19)

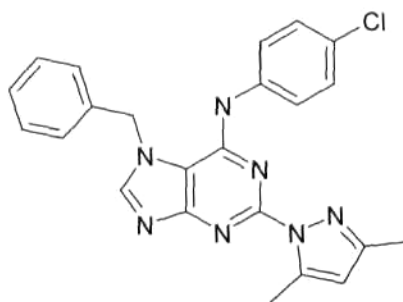
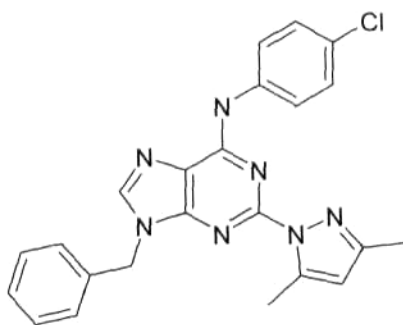


10

Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-аміну та етил ацетопірувату.

PX-IEP-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 412,1308 Да. Розрах. 412,128876 Да, відх. 4,7 млн<sup>-1</sup>.

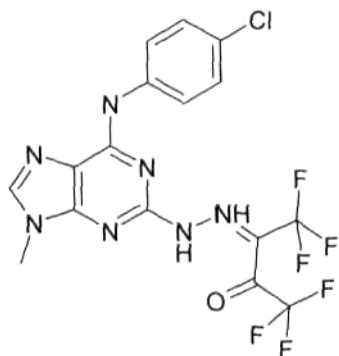
15     [9-Бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін та [7-бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін



20     Суміш [9-бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-аміну та [7-бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-аміну було отримано згідно з прикладом 9 з (9-бензил-2-гідразино-9Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та (7-бензил-2-гідразино-7Н-пурин-6-іл)-(4-хлор-феніл)-аміну та 2,4-пентандіону.

3-[[6-(4-Хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-гідразоно]-1,1,1,4,4,4-гексафлуор-бутан-2-он

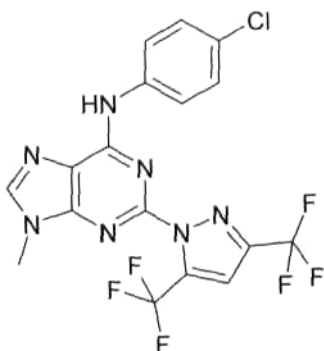
25



Було отримано згідно з прикладом 9 з (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-9-метил-9Н-пурин-6-іл)-амін та гексафлуорацетилацетону.

5 Приклад 10

[2-(3,5-Біс-трифлуорметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін (Сполука 10,1)



10

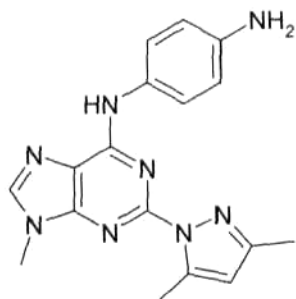
Невеликі шматки натрію (200 мг 8,7 ммоль) додавали до метанолу (40 мл) та перемішували протягом 30 хвил, 3-[[6-(4-хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-гідразоно]-1,1,1,4,4,4-гексафлуор-бутан-2-он (1,3 г, 2,7 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при кипінні під зворотним холодильником протягом ночі. При охолодженні осаджувався білий твердий продукт. Кристали збирали фільтруванням та перекристалізовували з метанолу, отримуючи [2-(3,5-біс-трифлуорметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-амін (460 мг, 37 %) як білі кристали.

15

РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 462,0668 Да. Розрах. 462,066864 Да, відх.-0,1 млн<sup>-1</sup>.

Приклад 11

20 N-[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-бензен-1,4-діамін (Сполука 11,1)

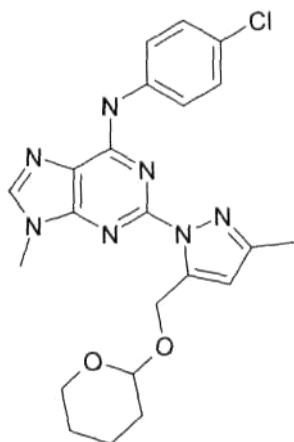


25

[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-нітро-феніл)-амін (2,89 г, 7,93 ммоль) розчиняли у метанолі (50 мл) та дихлорметані (50 мл). Паладій на вугіллі (5 %, 600 мг) додавали та реакційну суміш перемішували в атмосфері водню протягом 24 годин. Фільтрування через броунмілерит, а далі концентрація під вакуумом дали N-[2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-бензен-1,4-діамін (2,6 г, 98 %) як жовту пінку.

РХ-ІЕР-МС-ВР [М+Н]<sup>+</sup> показала 335,1733 Да. Розрах. 335,173267 Да, відх. 0,1 млн<sup>-1</sup>.

Приклад 12  
(4-Хлор-феніл)-(9-метил-2-[3-метил-5-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-піразол-1-іл]-9Н-  
пурин-6-іл)-амін



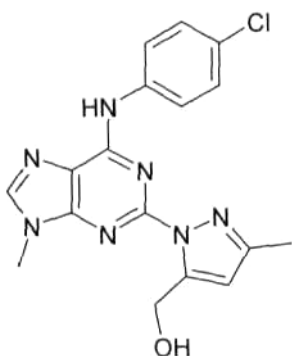
5

В атмосфері азоту тетрагідро-2-(2-пропінілокси)-2Н-піран (636 мл, 4,52 ммоль) розчиняли у  
сухому тетрагідрофурані (20 мл) та охолоджували до -78 °С. н-Бутиллітій (2,5 М у гексанах, 2,03  
мл, 5,06 ммоль) додавали краплями. Цинк хлорид (629 мг, 4,51 ммоль) у тетрагідрофурані (5  
10 мл) додавали краплями та реакційній суміші дозволяли нагрітися до 0 °С. Ацетилхлорид (0,35  
мл, 4,93 ммоль) додавали, а далі нагрівали до 40 °С протягом 45 хвил. Реакційну суміш гасили  
насиченим водним амонію хлоридом. Етилацетат додавали та фази відокремлювали. Органічну  
фазу промивали насиченим водним амонію хлоридом (2 х) та розсолем, сушили безводним  
магній сульфатом, фільтрували та концентрували під вакуумом, отримуючи 4-(тетрагідро-піран-  
15 2-ілокси)-бут-3-ін-2-он як сирий продукт.

4-(Тетрагідро-піран-2-ілокси)-бут-3-ін-2-он (824 мг, 4,5 ммоль) та (4-хлор-феніл)-(2-гідразино-  
9-метил-9Н-пурин-6-іл)-амін (1,5 г, 5,2 ммоль) розчиняли в етанолі (30 мл) та гріли при кипінні  
під зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом.  
Сирий продукт очищали флеш-хроматографією (дихлорметан/метанол/амоніак), отримуючи (4-  
20 хлор-феніл)-{9-метил-2-[3-метил-5-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-піразол-1-іл]-9Н-пурин-6-іл}-  
амін (240 мг, 12 %) як жовту пінку.

Приклад 13  
{2-[6-(4-Хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-2Н-піразол-3-іл}-метанол  
(Сполука 13,1)

25

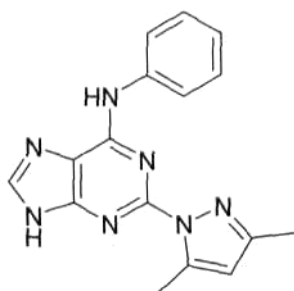


(4-Хлор-феніл)-(9-метил-2-[3-метил-5-(тетрагідро-піран-2-ілоксиметил)-піразол-1-іл]-9Н-  
пурин-6-іл)-амін (240 мг, 0,53 ммоль) розчиняли у метанолі (30 мл). п-Толуенсульфонової  
30 кислоти моногідрат (90 мг, 0,48 ммоль) додавали та реакційну суміш гріли при кипінні під  
зворотним холодильником протягом 24 годин. При охолодженні було утворено білу кристалічну  
сполуку. Кристали перемішували з калій карбонатом (2 М), збирали фільтруванням, промивали  
водою та сушили, отримуючи {2-[6-(4-хлор-феніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-2Н-  
піразол-3-іл}-метанол (60 мг, 31 %)

35 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 370,1176 Да. Розрах. 370,118311 Да, відх.-1,9 млн<sup>-1</sup>

Приклад 14

[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-1-феніл-амін (Сполука 14,1)

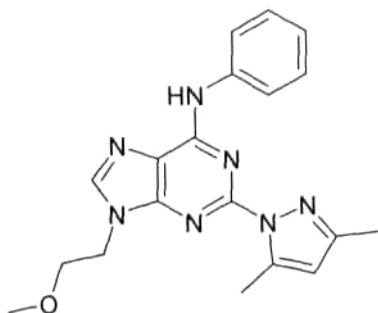


5 Амоніак (75 мл) конденсували у реакційній колбі з мішалкою та охолоджували на бані ацетон з сухим льодом. Суміш [9-бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-аміну та [7-бензил-2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-7Н-пурин-6-іл]-(4-хлор-феніл)-аміну (1,5 г, 3,49 ммоль) додавали. При енергійному перемішуванні додавали невеликі шматки натрію (2 еквів). Коли додавання закінчили реакційна суміш стала темно-синьою. Суміш перемішували  
10 протягом 2 хвилин, а далі обережно додавали амонію хлорид. Реакційній суміші дозволяли нагрітися до кімнатної температури. Воду та невелику кількість концентрованої хлоридної кислоти додавали. Утворений твердий продукт збирали фільтруванням, промивали водою та етером та сушили, отримуючи [2-(3,5-диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін (590 мг, 50 %) як білий твердий продукт.

15 РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 306,1478 Да. Розрах. 306,146718 Да, відх. 3,5 мл<sup>-1</sup>.

Приклад 15

[2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9-(2-метоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін (Сполука 15,1)



20 [2-(3,5-Диметил-піразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін (300 мг, 0,88 ммоль), 2-брометилметил-етер (0,12 мл, 1,32 ммоль), калій карбонат (121 мг, 0,88 ммоль) та ацетонітрил змішували та гріли у мікрохвильовій шафі при 120 °С протягом 40 хвил. Додавали воду, утворився білий осад. Сирий продукт очищали препаративною РХ-МС, отримуючи [2-(3,5-  
25 диметил-піразол-1-іл)-9-(2-метоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-феніл-амін (27 мг, 9 %) як білу кристалічну сполуку.

РХ-ІЕР-МС-ВР [M+H]<sup>+</sup> показала 364,1899 Да. Розрах. 364,188583 Да, відх. 3,6 мл<sup>-1</sup>.

Приклад 16

Біологічна активність

30 Цей нижченаведений приклад демонструє біологічну активність сполук винаходу. Іонний струм через Ca<sup>2+</sup>-активовані канали K<sup>+</sup> невеликої провідності (SK-канали, підтип 3) реєструють, застосовуючи спосіб фіксації потенціалу цілих клітин у класичній системі фіксації потенціалу, застосовуючи культуру клітин HEK293, що експресують канали hSK3 як описано, наприклад, у WO 2006/100212.

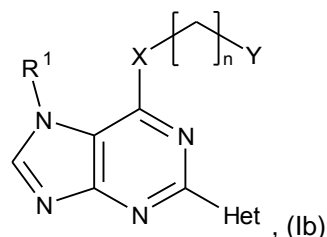
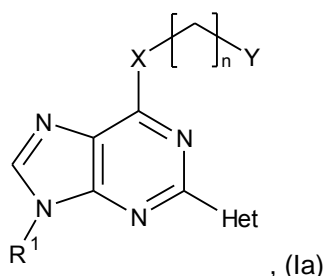
35 Величину SK<sub>100</sub> визначають як стимульовальну концентрацію, потрібну для зростання базового струму на 100 %. Нижченаведені величини SK<sub>100</sub> є показаними стосовно БК3-активувальних властивостей сполук винаходу.



Сполука	СК <sub>100</sub> (мкМ)
6,1	0,02
6,4	0,01
9,1	0,05
9,7	0,4
9,8	0,2
9,11	0,2
9,14	0,6
9,16	0,02
9,18	1,0
13,1	0,2
14,1	0,2
15,1	0,4

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

- 5 1. Пуринільне похідне формул Ia або Ib



його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль, де n = 0, 1, 2 або 3;

- 10 X - O, S або NR', де R' - гідроген, алкіл, циклоалкіл, феніл або бензил;  
Y - алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці алкіл, циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітро та аміно;
- 15 R¹ - гідроген, алкіл або алкоксилалкіл; а  
Het представляє групу піразоліл, яка є заміщеною двома або більше замісниками, вибраними з групи: алкіл, гідроксилалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, алкоксикарбоніл, ціано, нітро, аміно, феніл або бензил.
- 20 2. Пуринільне похідне за п. 1, де n = 0, 1 або 2.  
3. Пуринільне похідне за п. 2, де n = 0.  
4. Пуринільне похідне за будь-яким з пп. 1-3, де X - O, S або NR'; де R' - гідроген або алкіл.  
5. Пуринільне похідне за п. 4, де X - NR'; де R' - гідроген або метил.  
6. Пуринільне похідне за будь-яким з пп. 1-5, де Y - циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл або піридил; ці циклоалкіл, феніл, бензо[1,3]діоксоліл та піридил є необов'язково заміщеними одним замісником, вибраним з групи: алкіл, циклоалкіл, галоген, трифлуорметил, трифлуорметоксил, гідроксил, алкоксил, ціано, нітро та аміно.
- 25 7. Пуринільне похідне за п. 6, де Y - феніл, який відповідно заміщений галогеном.  
8. Пуринільне похідне за будь-яким з пп. 1-7, де R¹ - гідроген, алкіл або алкоксилалкіл.  
9. Пуринільне похідне за п. 8, де R¹ - алкіл.
- 30 10. Пуринільне похідне за п. 1, де Het представляє піразольну групу, яка є двічі заміщеною алкілом.

11. Пуринільне похідне за п. 1, яке вибране з групи, що включає:  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 циклогексил-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-7-метил-7Н-пурин-6-іл]-амін;  
 5 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 бензо[1,3]діоксол-5-іл-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-етил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 6-(4-хлорфенілсульфаніл)-2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин;  
 [2-(4-хлор-3-метилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлорфеніл)-амін;  
 [2-(5-хлор-3-метилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлорфеніл)-амін;  
 10 циклогексил-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-флуорфеніл)-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-ізобутил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-(2-етоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-трифлуорметилфеніл)-амін;  
 15 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-піридин-4-іламін;  
 (5-хлорпіридин-2-іл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (6-хлорпіридин-3-іл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-нітрофеніл)-амін;  
 4-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іламіно]-бензонітрil;  
 20 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-феніламін;  
 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-фенетиламін;  
 (4-бромфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[9-метил-2-(5-метил-3-трифлуорметилпіразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-діетилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 25 (4-хлорфеніл)-[9-метил-2-(3,4,5-триметилпіразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 [2-(4-хлор-3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлорфеніл)-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[9-метил-2-(5-метил-3-фенілпіразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3-фуран-2-іл-5-метилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін;  
 1-[6-(4-хлорфеніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти  
 30 етилестер;  
 [2-(3,5-Біс-трифлуорметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-(4-хлорфеніл)-амін;  
 N-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-бензен-1,4-діамін;  
 {2-[6-(4-хлорфеніламіно)-9-метил-9Н-пурин-2-іл]-5-метил-2Н-піразол-3-іл}-метанол;  
 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9Н-пурин-6-іл]-феніламін;  
 35 [2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-(2-метоксіетил)-9Н-пурин-6-іл]-феніламін; або  
 його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль.  
 12. Пуринільне похідне за п. 1, де n = 0;  
 X - NR'; де R' - гідроген або метил;  
 Y - феніл, який необов'язково заміщений галогеном;  
 40 R<sup>1</sup> - алкіл;  
 Нет представляє групу піразоліл, яка є двічі заміщеною алкілом.  
 13. Пуринільне похідне за п. 12, яким є  
 (4-хлорфеніл)-[2-(3,5-диметилпіразол-1-іл)-9-метил-9Н-пурин-6-іл]-амін; або  
 його стереоізомер або суміш стереоізомерів, N-оксид або фармацевтично прийнятна сіль.  
 45 14. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість пуринільного  
 похідного за будь-яким з пп. 1-13 або його фармацевтично прийнятну адитивну сіль разом з  
 принаймні одним фармацевтично прийнятним носієм або розріджувачем.

---

 Комп'ютерна верстка Д. Шеверун
 

---

 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
 

---