



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104010

(13) C2

(51) МПК

C07D 473/34 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2011 07563

(22) Дата подання заявки: 09.12.2009

(24) Дата, з якої є чинними
права на винахід: 25.12.2013(31) Номер попередньої
заявки відповідно до
Парижської конвенції: 61/138,589(32) Дата подання
попередньої заявки
відповідно до
Парижської конвенції: 18.12.2008(33) Код держави-учасниці
Парижської конвенції,
до якої подано
попередню заявку: US(41) Публікація відомостей
про заявку: 26.09.2011, Бюл. № 18(46) Публікація відомостей
про видачу патенту: 25.12.2013, Бюл. № 24(86) Номер та дата
подання міжнародної
заявки, поданої
відповідно до
Договору РСТ: PCT/US2009/067249,
09.12.2009

(72) Винахідник(и):

Астлєс Пітер Чарлз (GB),
Гідетті Розелла (GB),
Голлінзхед Шон Патрік (US),
Тідуелл Майкл Уейд (US)

(73) Власник(и):

ЕЛІ ЛІЛЛІ ЕНД КОМПАНІ,
Lilly Corporate Center, Indianapolis, IN 46285,
United States of America (US)

(74) Представник:

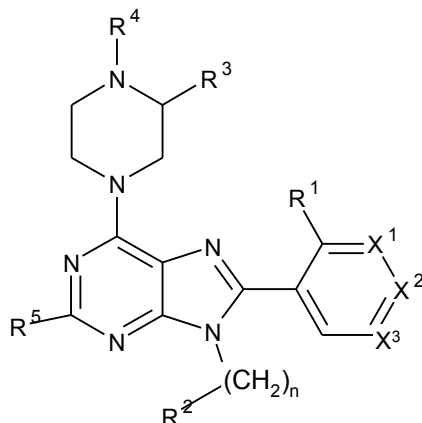
Шляховецький Олександр Михайлович,
реєстр. №21(56) Перелік документів, взятих до уваги
експертизою:

WO 2004037823 A1, 06.05.2004

(54) СПОЛУКИ ПУРИНУ

(57) Реферат:

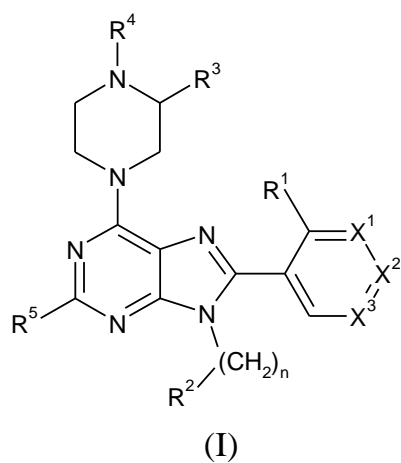
Сполука формули:



(I)

та фармацевтичні композиції для лікування болю.

UA 104010 C2



У зв'язку з наявністю побічних ефектів, пов'язаних з існуючими оральними фармакологічними засобами, залишається потреба у розробці альтернативних терапевтичних засобів для лікування болю.

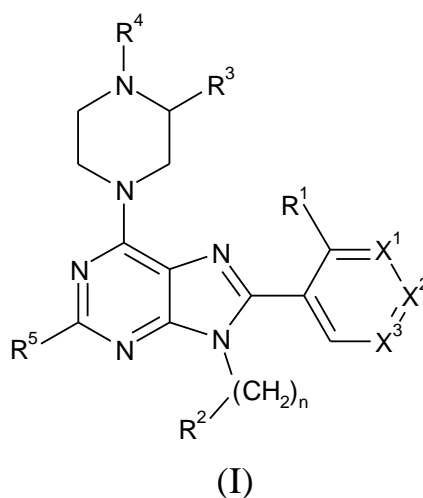
Канабіноїдні рецептори CB₁ та CB₂ належать до класу G-протеїнзв'язаних рецепторів (GPCRs). Рецептори CB₁ експресуються як центральними, так і периферичними органами, у той час як рецептори CB₂ експресуються переважно периферичними органами, головним чином, на імунних клітинах та тканинах.

У нещодавно опублікованій оглядовій статті, присвяченій фармакологічному та терапевтичному потенціалу рецептора CB₂ (Br. J. Pharmacol. (2008) 153, 319-334), згаданий рецептор CB₂ було визначено як терапевтичну мішень для лікування болю, зокрема, запального та невропатичного болю.

Агоністи CB₂, зокрема CB₂-селективні агоністи, являють собою мішень для лікування болю з обмеженими центрально-опосередкованими побічними ефектами.

WO 2004/037823 спрямована на сполуки пурину та їхнє застосування як лігандів канабіноїдних рецепторів, зокрема, антагоністів рецептора CB₁.

Цей винахід пропонує сполуку формули:



де R¹ вибраний з групи, яку складають H, F, Cl, C₁-C₂-алкіл, CF₃, циклопропіл, OCH₃, OCF₃ та CN;

R² вибраний з групи, яку складають тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, метиловий складний ефір азетидин-1-карбонової кислоти та тетрагідротіофен-1,1-діоксид;

R³ – H або разом із R⁴ утворює конденсований піролідін-2-он;

R⁴ вибраний з групи, яку складають C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-фторалкіл, циклопропіл та COCH₃;

R⁵ вибраний з групи, яку складають H, CH₃ та CF₃;

n – 0 або 1;

X¹ та X³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають N, CH та CR⁶;

X² вибраний з групи, яку складають CH та CR⁶;

за умови, що тільки один із X¹, X² та X³ може бути іншим ніж CH;

R⁶ вибраний з групи, яку складають F, Cl, CF₃, OCH₃ та OCF₃;

або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки.

Було встановлено, що сполуки за цим винаходом є агоністами рецептора CB₂ in vitro. Сполуки за цим винаходом, яким віддається перевага, демонструють більшу активність, ніж існуючі CB₂-агоністи. Сполуки за цим винаходом, яким віддається більша перевага, є CB₂-селективними агоністами. Сполуки за цим винаходом, яким віддається найбільша перевага, демонструють більшу CB₂-селективність, ніж існуючі CB₂-агоністи.

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку за цим винаходом або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.

Цей винахід пропонує сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки для застосування у терапії. Цей винахід також пропонує сполуку Формули I або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки для застосування при лікуванні болю, зокрема, остеоартритного болю. За іншим аспектом цього винаходу запропоновано застосування сполуки Формули I або

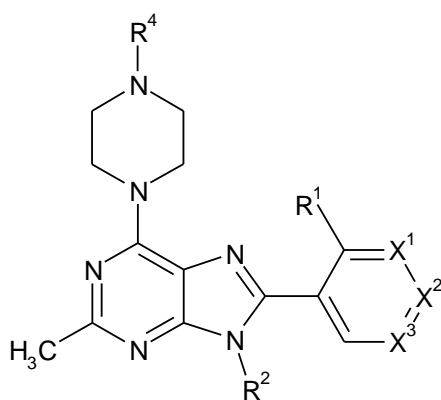
фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки для виготовлення лікарського засобу для лікування болю, зокрема, остеоартритного болю.

Цей винахід пропонує спосіб лікування болю, який включає введення ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки в організм людини або тварини, яка потребує такого лікування. Цей винахід також пропонує спосіб лікування остеоартритного болю, який включає введення ефективної кількості сполуки Формули I або фармацевтично прийнятної солі цієї сполуки у організм людини або тварини, яка потребує такого лікування.

Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для застосування у терапії, яка містить сполуку за цим винаходом або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки. Цей винахід пропонує фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні болю, зокрема, остеоартритного болю, яка містить сполуку за цим винаходом або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки.

Перевага віддається застосуванню сполуки за цим винаходом в лікуванні болю, зокрема, запального болю, більш конкретно — болю в суглобах, найбільш конкретно — остеоартритного болю.

Прикладами сполук за цим винаходом, яким віддається перевага, є сполуки формули:

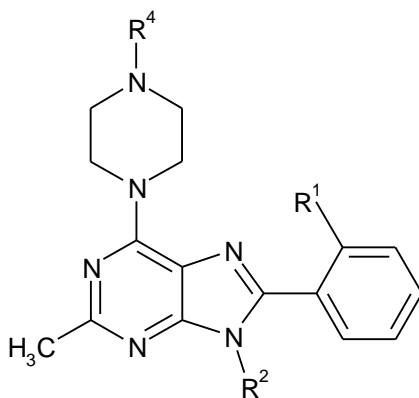


(II)

20

або фармацевтично прийнятні солі цих сполук, де R^1 , R^2 , R^4 , X^1 , X^2 та X^3 відповідають визначенням, наведеним у цьому описі.

Прикладами сполук за цим винаходом, яким віддається перевага, є сполуки формули:



(III)

25

або фармацевтично прийнятні солі цих сполук, де R^1 , R^2 та R^4 відповідають визначенням, наведеним у цьому описі.

Певним класам сполук Формули I, Формули II або Формули III віддається перевага. Нижче наведений перелік, який описує такі класи, яким віддається перевага:

- 1) R^1 – Cl, C1-C2-алкіл, CF_3 , циклопропіл або OCF_3 ;
- 2) R^1 – Cl, метил або етил;

- 3) R1 – Cl;
- 4) R2 – тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл;
- 5) R2 – тетрагідрофураніл;
- 6) R2 – тетрагідропіраніл;
- 7) R3 – H;
- 8) R4 – C1-C2-алкіл, C1-C2-фторалкіл або циклопропіл;
- 9) R4 – метил, етил, 2-фторетил або циклопропіл;
- 10) R4 – метил або етил;
- 11) R5 – CH₃;

12) X1, X2 та X3 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають CH та CR₆, де R₆ вибраний з групи, яку складають Cl, CF₃, OCH₃ та OCF₃;

13) X1, X2 та X3 – CH;

14) n – 0;

15) R3 – H, та R5 – CH₃;

16) R1 – Cl, метил або етил; та R4 – метил, етил, 2-фторетил або циклопропіл;

17) R1 – Cl, метил або етил; R2 – тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл; та R4 – метил, етил, 2-фторетил або циклопропіл;

18) R1 – Cl; R2 – тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл; та R4 – метил, етил, 2-фторетил або циклопропіл;

19) R1 – Cl; R2 – тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл; та R4 – метил або етил;

20) R1 – Cl; R2 – тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл; та R4 – метил або етил; X1, X2 та X3 незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають CH та CR₆, де R₆ вибраний з групи, яку складають Cl, CF₃, OCH₃ та OCF₃.

Фармацевтично прийнятні солі кожної сполуки за цим винаходом охоплюються обсягом цієї заявки.

До сполук за цим винаходом, яким віддається перевага, належать 8-(2-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин; 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметилфеніл)-9H-пурин; 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметилфеніл)-9H-пурин; 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-о-толіл-9H-пурин; 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин; 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин; 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9H-пурин; та 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9H-пурин; або фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

Слід розуміти, щодо вживання термінів у цьому описі, що там, де група позначена терміном "визначена у цьому описі" або "відповідає визначенню, наведеному у цьому описі", згадана група охоплює перше наведене та найширше визначення, а також кожне з визначень та усі конкретні визначення цієї групи.

При вживанні вище і по всьому опису цього винаходу наведені нижче терміни, якщо не зазначено інше, мають такі значення:

При вживанні у цьому описі термін C₁-C₂-алкіл означає метил або етил.

При вживанні у цьому описі термін C₁-C₂-фторалкіл означає C₁-C₂-алкільну групу, яка відповідає наведеному у цьому описі визначенню, де один або декілька атомів водню замінені фтором, у тому числі трифторметил, 2-фторетил, 2,2-дифторетил та 2,2,2-трифторетил. C₁-C₂-фторалкільною групою, якій віддається перевага, є 2-фторетил.

При вживанні у цьому описі термін "фармацевтично прийнятна сіль" означає солі сполук за цим винаходом, які є по суті нетоксичними для живих організмів. Такі солі та загальна методологія їх одержання є добре відомими в галузі. Дивись, наприклад P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use, (VCH/Wiley-VCH, 2002); та J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977). Фармацевтично прийнятними солями, яким віддається перевага, є гідрохлорид та фосфат.

Варіанти здійснення цього винаходу охоплюють приклади, наведені у цьому описі, та незважаючи на те, що ці приклади можуть пропонувати одну хіральну або конформаційну форму або сіль цієї сполуки, інші варіанти здійснення цього винаходу охоплюють всі інші стереоізомерні та або конформаційні форми описаних прикладів, а також фармацевтично прийнятні солі цих сполук.

При вживанні у цьому описі термін "CB₂-селективні агоністи" або "CB₂-селективність" означає сполуки, які мають більшу активність по відношенню до CB₂ ніж до CB₁. Сполуки за цим винаходом, яким віддається перевага, демонструють ≥ 100 -кратну CB₂-селективність. Сполуки

за цим винаходом, яким віддається більша перевага, демонструють ≥ 500 -кратну SV_2 -селективність. Сполуки за цим винаходом, яким віддається найбільша перевага, демонструють ≥ 1000 -кратну SV_2 -селективність.

Сполуки за цим винаходом за варіантом, якому віддається перевага, входять до складу фармацевтичних композицій, які вводять різноманітними шляхами. За варіантом, якому віддається перевага, такі композиції призначені для перорального введення. Такі фармацевтичні композиції та способи їх одержання так само є добре відомими в галузі. Дивись, наприклад, Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A. Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995).

Подані нижче схеми, методики та приклади наведені з метою кращого роз'яснення здійснення на практиці цього винаходу. Прийнятні умови реакцій для окремих стадій цих схем, методик та прикладів є добре відомими в галузі, і відповідна модифікація реакційних умов, у тому числі заміна розчинників та співреагентів, знаходиться у межах можливостей фахівця.

Крім того, для фахівця зрозуміло, що в деяких випадках послідовність введення функціональних груп у молекулу не має істотного значення. Для кваліфікованого хіміка зрозуміло, що конкретна послідовність етапів, необхідних для синтезу сполук Формули I, залежить від конкретної сполуки, яку необхідно синтезувати, вихідних сполук та від відносної реакційної здатності заміщених груп. Для фахівця зрозуміло, що не всі замісники є сумісними з умовами усіх реакцій. Такі сполуки можна захистити або модифікувати на відповідних стадіях синтезу способами, добре відомими у галузі.

До прийнятних захисних груп належать групи, описані у T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991, нижче згадуваному як "Greene". В Greene описані відповідні умови для "введення" та "відщеплення" відповідних захисних груп, що можуть застосовуватись фахівцем.

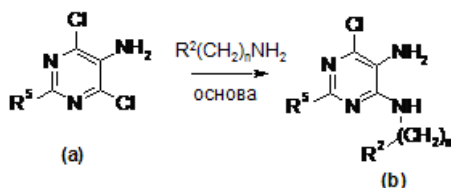
Проміжні та кінцеві продукти за цим винаходом за бажанням можуть бути в подальшому очищені із застосуванням поширених способів, таких як перекристалізація або хроматографія на твердих основах, таких як силікагель або окис алюмінію.

Назви сполук за цим винаходом утворені із застосуванням програми AutoNom 2000.

Абревіатури, вжиті у цьому описі, визначені нижче:

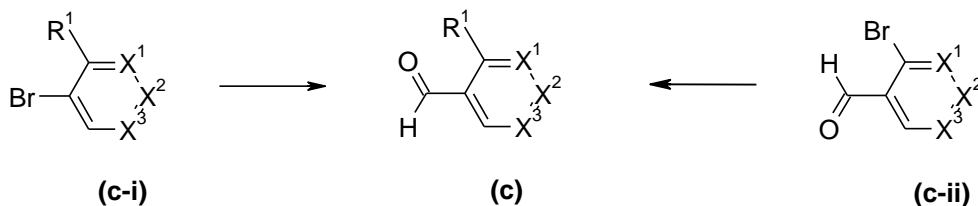
Термін "розсіл" означає насичений водний розчин хлориду натрію; "BSA" означає коров'ячий сироватковий альбумін; "DDQ" означає 2,3-дихлор-5,6-диціано-1,4-бензохінон; "DMEA" означає N-етилдиметиламін; "EDTA" означає етилендіамінтетраоцтову кислоту; "EtOH" означає етанол; "GCMS" означає газову хроматографію-мас-спектрометрію; "GDP" означає дифосфат гуанозину; "HEPES" означає 4-(2-гідроксietил)-1-піперазинетансульфонову кислоту; "IPA" означає 2-пропанол; "IPAm" означає 2-пропіламін; "L.R." означає обмежувальний реагент; "MeOH" означає метанол; "PTSA" означає пара-толуолсульфонову кислоту; "SCX" означає колонку, замінний картридж або їх еквіваленти із сильною катіонообмінною смолою на основі діоксиду кремнію; "SFC" означає закритичну рідинну хроматографію.

Схема A



Вихідний піримідин (a) вводять в реакцію з відповідним чином заміщеним аміном та прийнятною основою, такою як діізопропілетиламін або триетиламін, у прийнятному розчиннику, такому як ізопропанол, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (b).

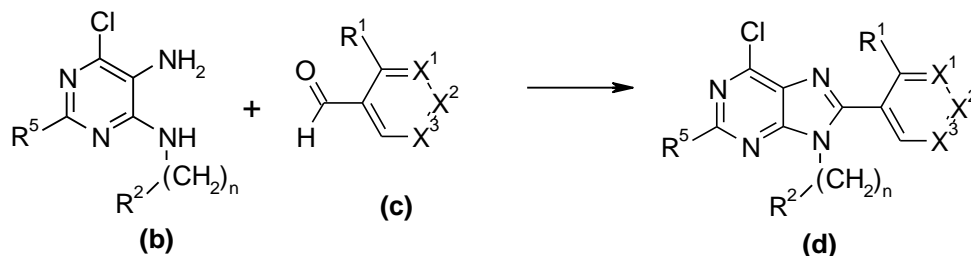
Схема B



Вихідний бромід (с-і) вводять в реакцію із сильною основою, такою як н-бутиллітій, при зниженій температурі та N, N-диметилформамідом у прийнятному розчиннику, такому як безводний діетиловий ефір, та одержують сполуку (с).

Із застосуванням умов сполучення за Судзукі вихідний альдегід (с-ii) вводять в реакцію з похідним борної кислоти та R¹, прийнятним каталізатором, таким як хлорид (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію (II) або Pd(OAc)₂, та прийнятною основою, такою як фторид цезію, у прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан або толуол, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (с).

Схема С



Вихідний піримідин (b) вводять в реакцію з альдегідом (с) (де X¹-X⁴ незалежно один від одного вибрані з-посеред CH та CR⁶) та прийнятною кислотою, такою як п-толуолсульфонова кислота, або 15 % розчину хлориду заліза(III) на діоксиді кремнію у прийнятному розчиннику, такому як 1,4-діоксан або толуол, при підвищеній температурі. Одержану реакційну суміш фільтрують та концентрують, після чого вводять в реакцію з DDQ у прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан, при зниженій температурі, та одержують пурин (d).

Вихідний піримідин (b) вводять в реакцію з альдегідом (с) (де один із X¹-X⁴ є N) та прийнятною кислотою, такою як п-толуолсульфонова кислота, у прийнятному розчиннику, такому як толуол, при підвищеній температурі. Одержану реакційну суміш фільтрують та концентрують, після чого вводять в реакцію з тіонілхлоридом при підвищеній температурі, та одержують пурин (d).

Загальна методика 2-1:

Нагрівають суміш піримідину (b) (1,0 екв., L.R.), альдегіду (с) (2,0 екв.) та 15 % розчину хлориду заліза(III) на діоксиді кремнію (200 % (мас.), від L.R.) у 1,4-діоксані до 100 °C протягом 16 год. Охолоджують, відфільтровують діоксид кремнію через діатомову землю, концентрують одержаний фільтрат під зниженим тиском, та одержують залишок. Розчиняють цей залишок у безводному дихлорметані, та додають DDQ (1,0 екв.) при 0 °C. Залишають для нагрівання до кімнатної температури при перемішуванні. Після завершення реакції розводять реакційну суміш дихлорметаном, промивають 15 % водним розчином гідроксиду натрію, водою та розсолем. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищують цей залишок флеш-хроматографією на силікагелі, та одержують пурин (d).

Загальна методика 2-2:

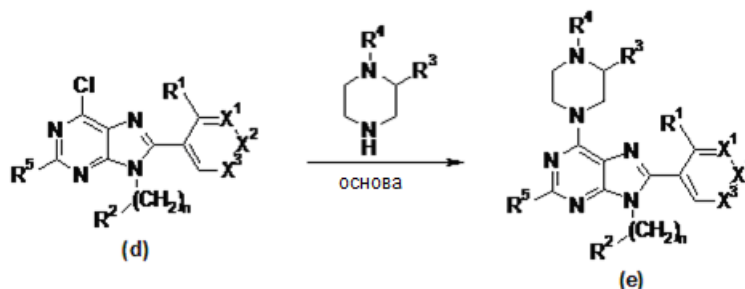
Нагрівають розчин піримідину (b) (1,0 екв., L.R.), альдегіду (с) (2 екв.), п-толуолсульфонові кислоти (10 % (мас.), від L.R.) та молекулярних сит (200 % (мас.), від L.R.) у толуолі і кип'ять зі зворотним холодильником протягом 16 год. Охолоджують, та відфільтровують молекулярні сита через діатомову землю, концентрують одержаний фільтрат під зниженим тиском, та одержують залишок. Розчиняють цей залишок у безводному дихлорметані, та додають DDQ (1,0 екв.) при 0 °C. Залишають для нагрівання до кімнатної температури, та перемішують. Після завершення реакції розводять реакційну суміш дихлорметаном, промивають 1 н розчином гідроксиду натрію, водою та розсолем. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищують цей залишок флеш-хроматографією на силікагелі, та одержують пурин (d).

Загальна методика 2-3:

Завантажують у реакційну посудину піримідин (b) (1,0 екв., L.R.), альдегід (с) (1,1 екв.), толуол та моногідрат п-толуолсульфонові кислоти (0,05 екв.). Перемішують при 100 °C у атмосфері азоту протягом 1 год. Охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через діатомову землю, та концентрують під зниженим тиском. Потім до неочищеного масла (імін) при кімнатній температурі у атмосфері азоту повільно додають тіонілхлорид (чиста речовина/розчинник). Перемішують при кип'ятінні зі зворотним холодильником протягом 30 хв. Охолоджують до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Додають толуол,

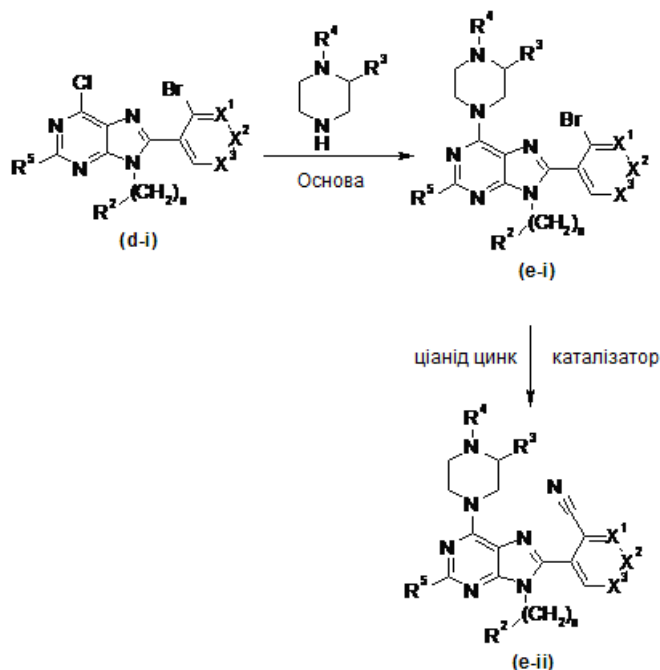
та видаляють двічі під зниженим тиском. Розчиняють у дихлорметані, та повільно підлюговують насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском. Очищають флеш-хроматографією на силікагелі, та одержують пурин (d).

5 Схema D



10 Вихідний пурин (d) вводять в реакцію з відповідним чином заміщеним піперидином та прийнятною основою, такою як триетиламін, у прийнятному розчиннику, такому як етанол, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (e).

Схema E

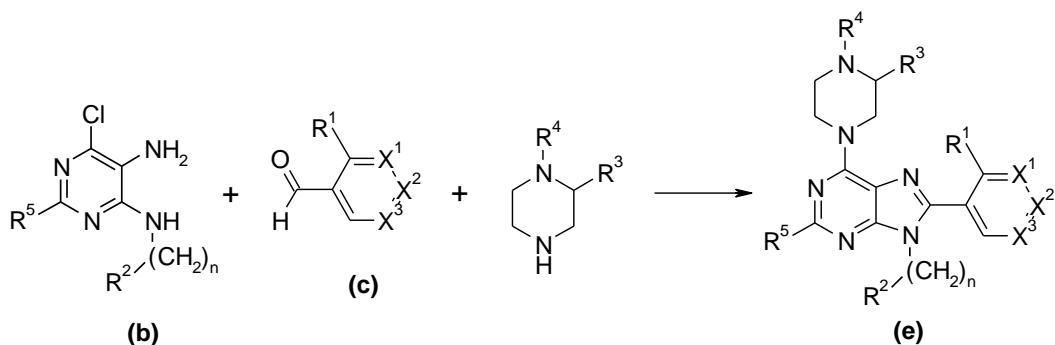


15

Вихідний пурин (d-i) вводять в реакцію з відповідним чином заміщеним піперидином та прийнятною основою, такою як триетиламін, у прийнятному розчиннику, такому як етанол, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (e-i).

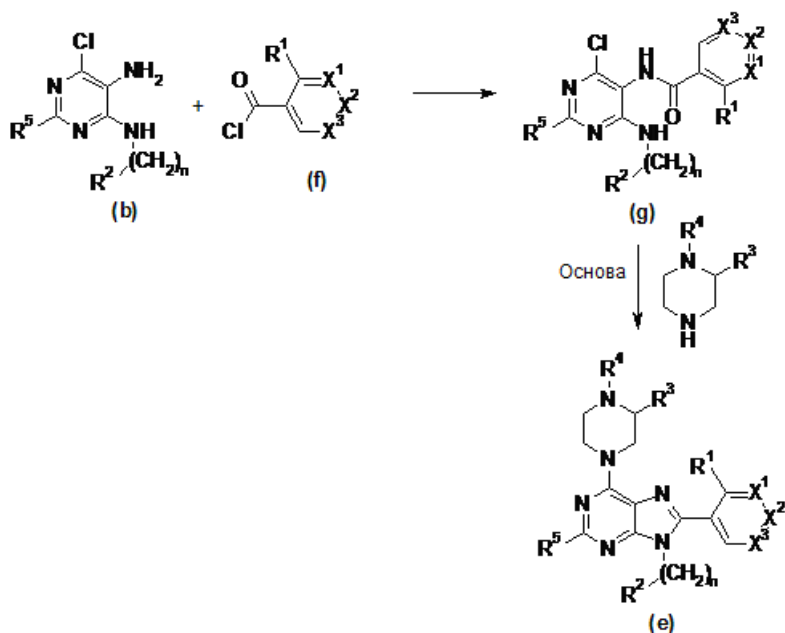
20 Одержаний пурин (e-i) вводять в реакцію з ціанідом цинку та прийнятим каталізатором, таким як $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, та прийнятим розчинником, таким як N, N-диметилформамід, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (e-ii).

Схema F



Вихідний піримідин (b) вводять в реакцію з альдегідом (c), відповідним чином заміщеним піперидином та прийнятим окисником, таким як нітробензол або оцтова кислота, у прийнятному розчиннику, такому як метоксибензол або диметилсульфоксид, при підвищеній температурі, та одержують сполуку (e).

Схема G

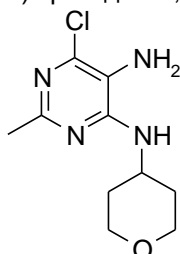


Вихідний піримідин (b) у прийнятному розчиннику, такому як диметилацетамід, вводять в реакцію з відповідним чином заміщеним хлоридом кислоти (f) при зниженій температурі, та одержують сполуку (g).

Одержаний піримідин (g) витримують у присутності відповідним чином заміщеного піперидину та прийнятої основи, такої як діізопропілетиламін, у прийнятному розчиннику, такому як ізопропанол, при підвищеній температурі та тиску, та одержують сполуку (e).

Підготовчий синтез 1:

6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-іл)піримідин-4,5-діамін.



Нагрівають розчин 4,6-дихлор-2-метилпіримідин-5-іламіну (0,008 моль, 1,5 г, 1,0 екв.), 4-амінотетрагідропірану (0,012 моль, 1,27 г, 1,5 екв.) та N, N-діізопропілетиламіну (0,0092 моль, 1,1 г, 1,1 екв.) у 2-пропанолі (80 мл), і витримують при 150°C в запаяній трубці протягом 16 год. Охолоджують одержану реакційну суміш до кімнатної температури, видаляють 2-пропанол під зниженим тиском, та одержують залишок. Розчиняють цей залишок у дихлорметані, та промивають водою та розсолем. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищують цей

залишок на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол (96:4), та одержують вказану в заголовку сполуку. MS (m/z): 243,41 (M+1).

Сполуки підготовчих синтезів 2-12 у Таблиці 1 можуть бути одержані по суті як описано у Підготовчому синтезі 1 із застосуванням прийнятного аміну відповідно до Схеми А.

5

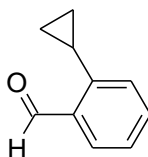
Таблиця 1

Підг. синт. №	Структура	Хімічна назва	Фізичні дані
2		6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-3-ілметил)піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 257 (M+1)
3		6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-ілметил)піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 257 (M+1)
4		6-хлор-2-метил-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 229 (M+1)
5		6-хлор-2-метил-N-4-(S)-тетрагідрофуран-3-ілпіримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 229 (M+1)
6		6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-іл)піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 243 (M+1)

Продовження таблиці 1

7		6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідрофуран-2-ілметил)піримідин-4,5-діамін	
8		6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідрофуран-3-ілметил)піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 243 (M+1)
9		6-хлор-2-метил-N-4-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 243 (M+1)
10		6-хлор-2-метил-N-4-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]піримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 243 (M+1)
11		трет-бутиловий складний ефір 3-(5-аміно-6-хлор-2-метилпіримідин-4-іламіно)-азетидин-1-карбонової кислоти	MS (m/z): 314 (M+1)
12		6-хлор-N-4-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ ⁶ -тіофен-3-іл)-2-метилпіримідин-4,5-діамін	MS (m/z): 277 (M+1)

Підготовчий синтез 13:
2-циклопропілбензальдегід



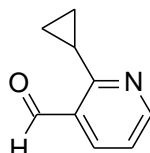
5

У реакційну пробірку місткістю 60 мл завантажують 2-бромбензальдегід (10,810 ммоль, 1,264 мл), циклопропілборну кислоту (14,053 ммоль, 1,207 г), N-гідрат ортофосфату калію

(37,834 ммоль, 8,031 г), трициклогексилфосфін (1,081 ммоль, 303,139 мг), толуол (283,654 ммоль, 30,000 мл) та воду (83,263 ммоль, 1,500 мл). Одержану суміш потім ретельно знегажують. Потім додають $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (540,482 мкмоль, 121,343 мг), та одержану суміш вміщують у атмосферу азоту та нагрівають до 100°C . Через 2 год. охолоджують до кімнатної температури та розводять етилацетатом (50 мл) та розсолем (50 мл). Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском. Очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:дихлорметан 20-50 %, та одержують вказану в заголовку сполуку. ^1H ЯМР (400,31 МГц, CDCl_3): 10,57 (s, 1H), 7,78 (dd, $J=1,3$ Гц, 7,9 Гц, 1H), 7,45 (td, $J=7,5$ Гц, 1,3 Гц, 1H), 7,28 (t, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,09 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 2,63-2,56 (m, 1H), 1,07-1,02 (m, 2H), 0,77-0,73 (m, 2H).

Підготовчий синтез 14:

2-циклопропілпіридин-3-карбальдегід



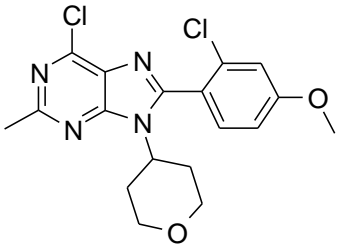
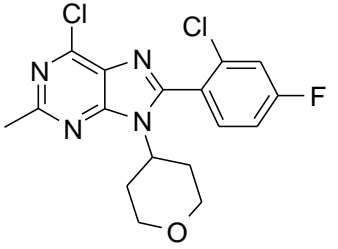
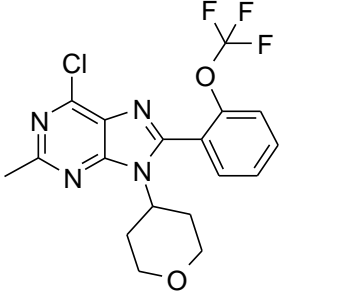
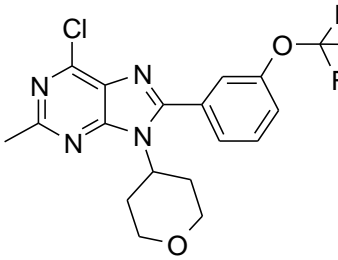
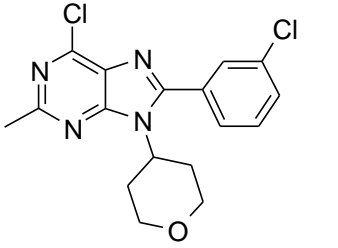
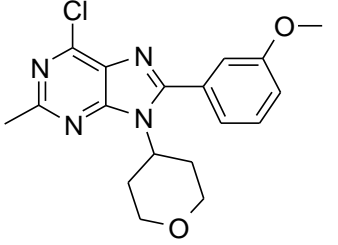
У реакційну пробірку місткістю 40 мл завантажують 3 мл 1,4-діоксану, та встановлюють мішалку. Знегажують азотом протягом 5 хв. Потім у згадану пробірку завантажують 2-бромнікотинальдегід (645,134 мкмоль, 120,000 мг), циклопропілборну кислоту (1,290 ммоль, 110,831 мг) та фторид цезію (1,935 ммоль, 293,995 мг). Після цього згадану пробірку знову знегажують азотом. Потім додають хлорид (1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен)паладію(II) (32,257 мкмоль, 26,342 мг), та одержану реакційну суміш нагрівають до 100°C у атмосфері азоту. Після завершення реакції одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують з етилацетатом через шар діатомової землі, і одержують вказану в заголовку сполуку. GCMS (m/z): 146 (M).

Сполуки Підготовчих синтезів 15-47 у Таблиці 2 можуть бути одержані із застосуванням відповідним чином заміщеного піримідину відповідно до Схеми С та із застосуванням відповідної загальної методики 2-1, 2-2 або 2-3 як зазначено у Таблиці 2.

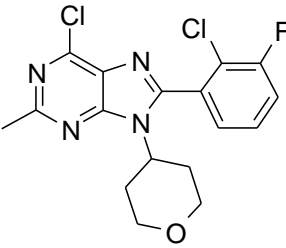
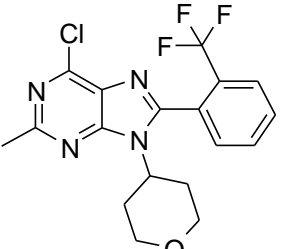
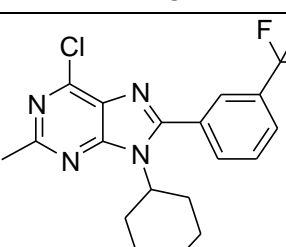
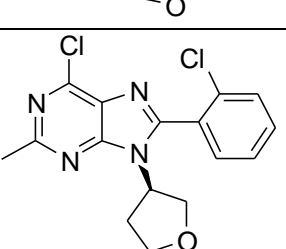
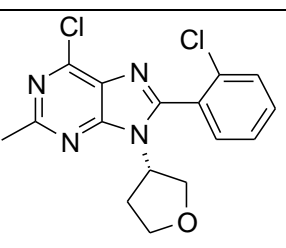
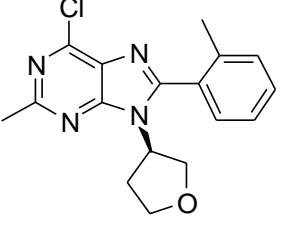
Таблиця 2

Підг. синт. №	Структура	Хімічна назва	Фізичні дані	Загальна методика
15		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
16		6-хлор-8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 369 (M+1)	2-1

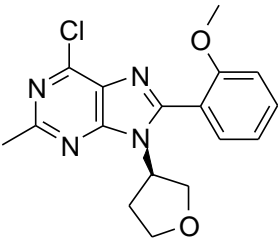
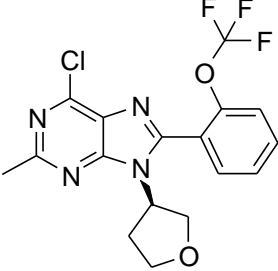
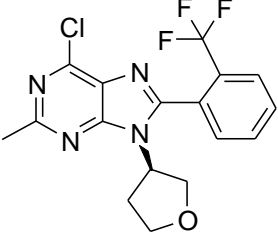
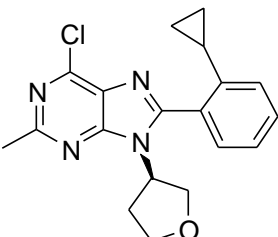
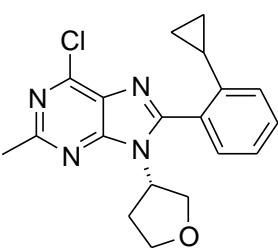
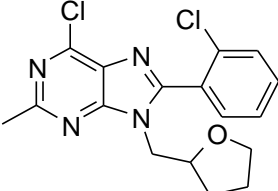
Продовження таблиці 2

17		6-хлор-8-(2-хлор-4-метоксифеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 393 (M+1)	2-1
18		6-хлор-8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 381 (M+1)	2-1
19		6-хлор-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметоксифеніл)-9Н-пурин	MS (m/z): 413 (M+1)	2-1
20		6-хлор-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(3-трифторметоксифеніл)-9Н-пурин	MS (m/z): 413 (M+1)	2-1
21		6-хлор-8-(3-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
22		6-хлор-8-(3-метоксифеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 359 (M+1)	2-1

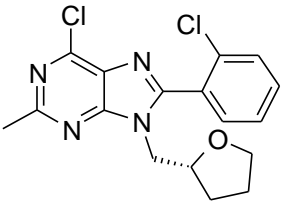
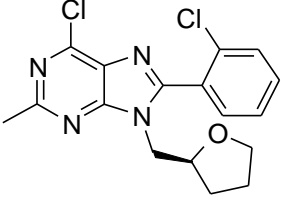
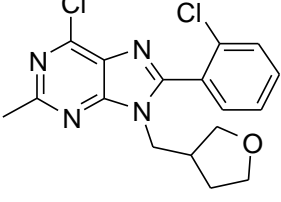
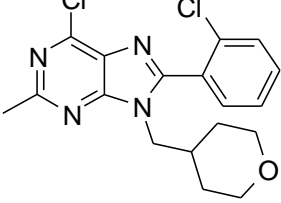
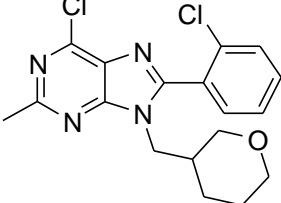
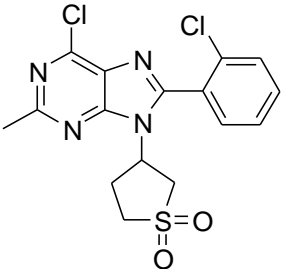
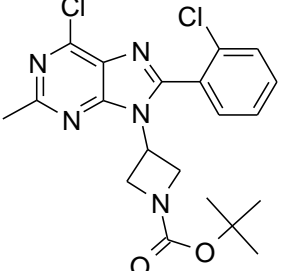
Продовження таблиці 2

23		6-хлор-8-(2-хлор-3-фтор- феніл)-2-метил-9- (тетрагідропіран-4-іл)-9Н- пурин	MS (m/z): 381 (M+1)	2-1
24		6-хлор-2-метил-9- (тетрагідропіран-4-іл)-8-(2- трифторметилфеніл)-9Н-пурин	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
25		6-хлор-2-метил-9- (тетрагідропіран-4-іл)-8-(3- трифторметилфеніл)-9Н-пурин	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
26		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2- метил-9-®-тетрагідрофуран-3- іл-9Н-пурин	MS (m/z): 349 (M+1)	2-1
27		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2- метил-9-(S)-тетрагідрофуран- 3-іл-9Н-пурин	MS (m/z): 349 (M+1)	2-1
28		6-хлор-2-метил-9-®- тетрагідрофуран-3-іл-8-о- толіл-9Н-пурин	MS (m/z): 329 (M+1)	2-1

Продовження таблиці 2

29		6-хлор-8-(2-метоксифеніл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин	MS (m/z): 345 (M+1)	2-1
30		6-хлор-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметоксифеніл)-9H-пурин	MS (m/z): 399 (M+1)	2-1
31		6-хлор-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметилфеніл)-9H-пурин	MS (m/z): 385 (M+1)	2-1
32		6-хлор-8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин	MS (m/z): 355 (M+1)	2-1
33		6-хлор-8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин	MS (m/z): 355 (M+1)	2-1
34		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9H-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1

Продовження таблиці 2

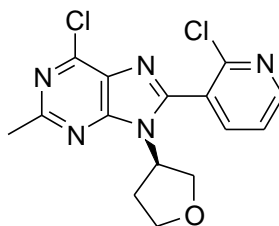
35		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
36		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-1
37		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурин	MS (m/z): 363 (M+1)	2-2
38		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин	MS (m/z): 377 (M+1)	2-2
39		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурин	MS (m/z): 377 (M+1)	2-1
40		6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-9-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ ⁶ -тіофен-3-іл)-2-метил-9Н-пурин	MS (m/z): 397 (M+1)	2-1
41		трет-бутиловий складний ефір 3-[6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метилпурин-9-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти	MS (m/z): 434 (M+1)	2-2

Продовження таблиці 2

42		6-хлор-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(4-трифторметилпіридин-3-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 384 (M+1)	2-3
43		6-хлор-8-(4-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин	MS (m/z): 352 (M+1)	2-3
44		6-хлор-8-(2-циклопропілпіридин-3-іл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин	MS (m/z): 356 (M+1)	2-3
45		8-(2-бромфеніл)-6-хлор-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин	MS (m/z): 409 (M+1)	2-1
46		8-(2-бромфеніл)-6-хлор-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин	MS (m/z): 393 (M+1)	2-1
47		8-(2-бромфеніл)-6-хлор-2-метил-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин	MS (m/z): 393 (M+1)	2-2

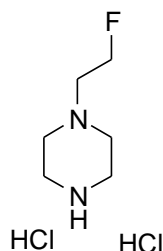
Підготовчий синтез 48:

6-хлор-8-(2-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин



Завантажують у реакційну посудину R-6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідро-фуран-3-іл)піримідин-4,5-діамін (2,186 ммоль, 500,000 мг), 2-бромнікотинальдегід (3,280 ммоль, 610,046 мг), толуол (94,551 ммоль, 10,000 мл) та моногідрат PTSA (109,323 мкмоль, 20,795 мг). Нагрівають і витримують при 100 °C у атмосфері азоту протягом 1 год. Охолоджують до кімнатної температури, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском. Потім до неочищеного масла (імін) при кімнатній температурі у атмосфері азоту повільно додають тіонілхлорид (68,630 ммоль, 5,000 мл). Нагрівають до 80°C протягом 30 хв. Концентрують під зниженим тиском. Додають толуол (~10 мл), та видаляють двічі під зниженим тиском. Розчиняють одержаний залишок у дихлорметані, та повільно підлогувають насиченим водним розчином бікарбонату натрію. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, та концентрують під зниженим тиском. Очищають хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:ацетон, та одержують вказану в заголовку сполуку. (648 мг). MS (m/z): 350 (M+1).

Підготовчий синтез 49:
гідрохлорид 1-(2-фторетил)піперазину



Стадія 1:

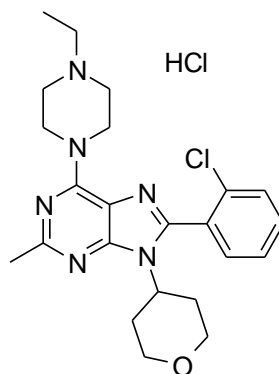
Завантажують у реакційну посудину N-трет-бутоксикарбонілпіперазин (8,590 ммоль, 1,600 г), карбонат калію (25,771 ммоль, 3,562 г), йодид натрію (каталізатор) (66,714 мкмоль, 10,000 мг), 1,4-діоксан (234,262 ммоль, 20,000 мл), 1-бром-2-фторетан (9,449 ммоль, 704,029 мкл), та встановлюють мішалку. Нагрівають при перемішуванні, після чого кип'ятять зі зворотним холодильником протягом ночі. Після завершення реакції охолоджують до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Розподіляють між етилацетатом та водою. Відділяють органічний шар, сушать безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують чистий трет-бутиловий складний ефір 4-(2-фторетил)піперазин-1-карбонової кислоти. GCMS (m/z): 232 (M).

Стадія 2:

При кімнатній температурі, у атмосфері азоту до розчину трет-бутилового складного ефіру 4-(2-фторетил)піперазин-1-карбонової кислоти (8,610 ммоль, 2,000 г) у безводному дихлорметані (60 мл) при перемішуванні додають 4 н розчин HCl у 1,4-діоксані (86,096 ммоль, 21,524 мл). Перемішують протягом ночі у атмосфері азоту. Концентрують під зниженим тиском, та одержують вказану в заголовку сполуку (8,679 ммоль, 1,780 г). MS (m/z): 133 (M+1).

Приклад 1:

Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9H-пурину



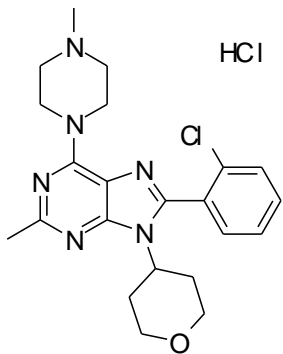
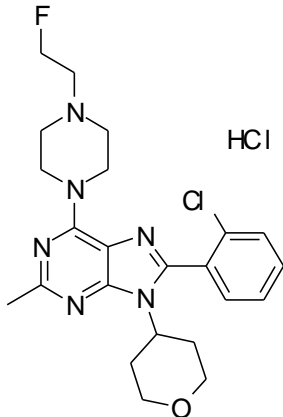
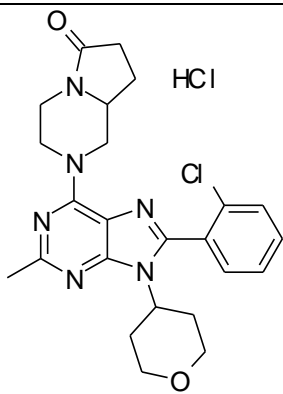
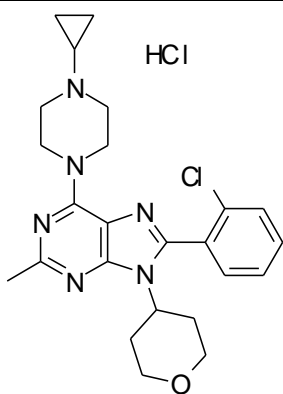
- Нагрівають розчин 6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-9H-пурину (0,0005 моль, 0,2 г), N-етилпіперазину (0,0006 моль, 0,069 г, 1,1 екв.) та триетиламіну (0,0006 моль, 0,061 г, 1,1 екв.) у етанолі (5,0 мл) і кип'ятять зі зворотним холодильником протягом 20 год. Альтернативно нагрівають реакційну суміш мікрохвильовим випроміненням. Після завершення реакції концентрують реакційну суміш під зниженим тиском. Розчиняють одержаний залишок у безводному дихлорметані, та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсолем. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищують хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю гексан:ацетон (90:10), та одержують вільну основу. Додають HCl (2М розчин у етанолі) (1,0 екв.) до розчину цієї вільної основи (0,23 г, 0,500 ммоль) у діетиловому ефірі (5 мл) при 0°C, та перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Фільтрують, та промивають осад діетиловим ефіром. Сушать цей осад у вакуумі, та одержують вказану в заголовку сполуку (0,2 г). MS (m/z): 441,28 (M+1). Альтернативно одержують гідрохлорид шляхом розчинення вільної основи у ацетоні, суміші 1:1 ацетонітрил:вода або іншому прийнятному органічному розчиннику, потім додають при перемішуванні розчин HCl у воді або діетиловому ефірі. Потім ліофілізують, та одержують гідрохлорид.

- Сполуки прикладів 2-72 у Таблиці 3 можуть бути одержані по суті як описано у Прикладі 1 із застосуванням відповідним чином заміщеного пурину та відповідним чином заміщеного піперазину відповідно до Схеми D.

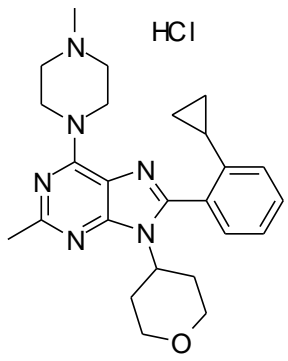
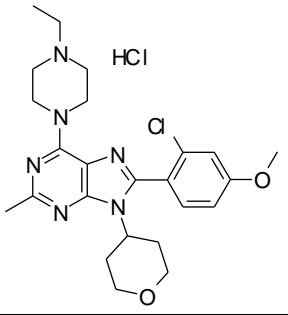
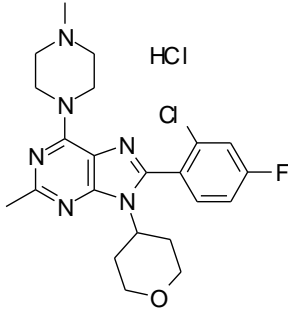
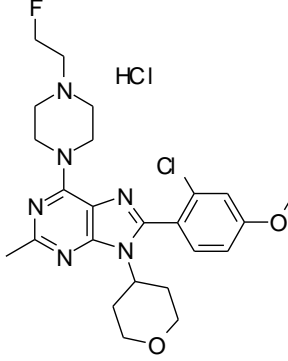
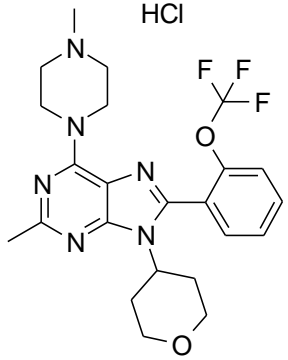
Таблиця 3

Приклад №	Структура	Хімічна назва	Фізичні дані
2		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9H-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 455 (M+1)

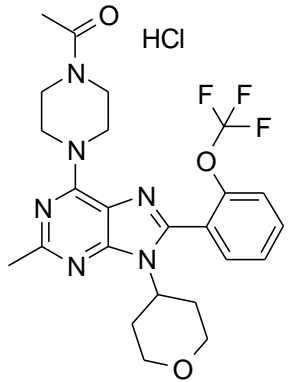
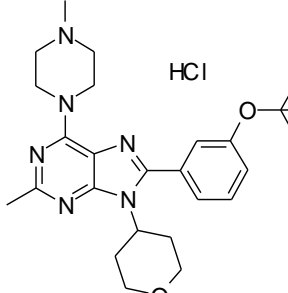
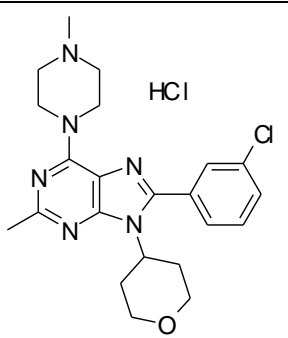
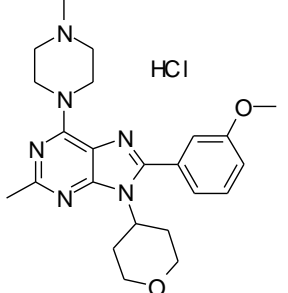
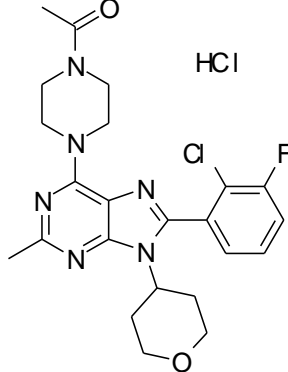
Продовження таблиці 3

3		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 427 (M+1)
4		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 459 (M+1)
5		Гідрохлорид 2-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин-6-іл]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону, Езомер 2 ^a	MS (m/z): 425 (M+1)
6		гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-циклопропіл-піперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 453 (M+1)

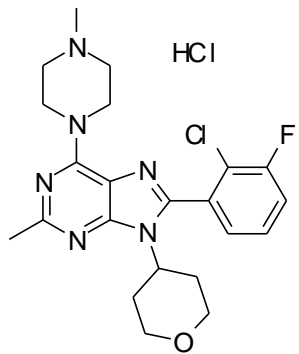
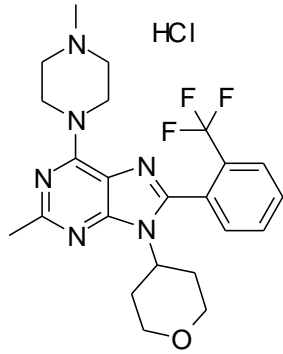
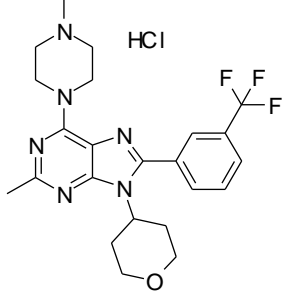
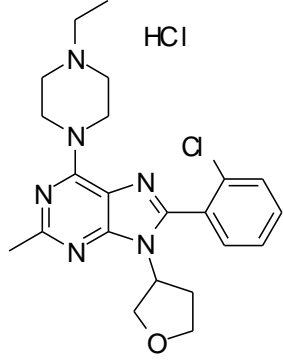
Продовження таблиці 3

7		гідрохлорид 8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 433 (M+1)
8		гідрохлорид 8-(2-хлор-4-метоксифеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 471 (M+1)
9		гідрохлорид 8-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 445 (M+1)
10		гідрохлорид 8-(2-хлор-4-метоксифеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 489 (M+1)
11		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметоксифеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 477 (M+1)

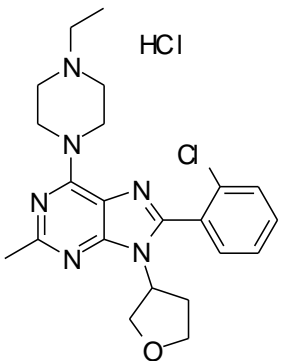
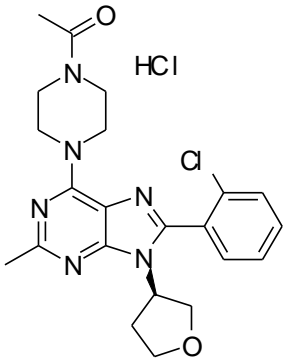
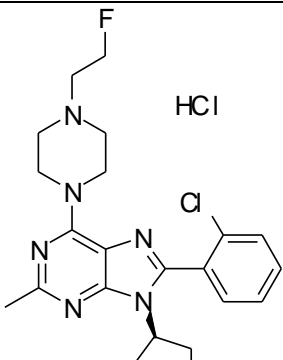
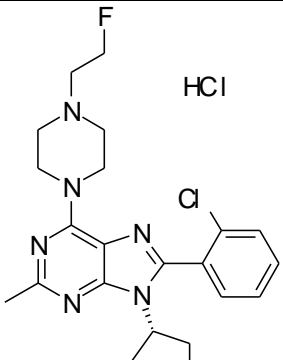
Продовження таблиці 3

12		гідрохлорид 1-{4-[2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметоксибеніл)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 505 (M+1)
13		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(3-трифторметоксибеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 477 (M+1)
14		Гідрохлорид 8-(3-хлорбеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 427 (M+1)
15		гідрохлорид 8-(3-метоксибеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 423 (M+1)
16		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлор-3-фторбеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 473 (M+1)

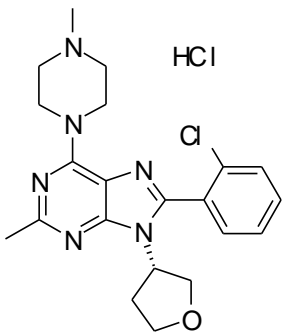
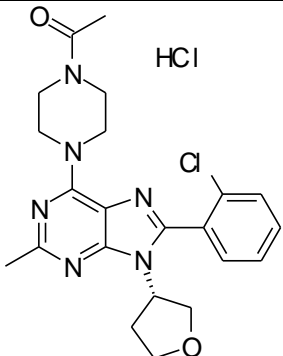
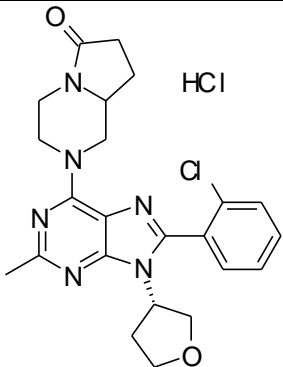
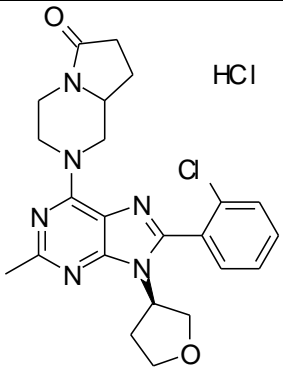
Продовження таблиці 3

17		гідрохлорид 8-(2-хлор-3-фторфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 445 (M+1)
18		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметилфеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 461 (M+1)
19		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(3-трифторметилфеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 461 (M+1)
20		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-9Н-пурину, Езомер 1 ^b	MS (m/z): 427 (M+1)

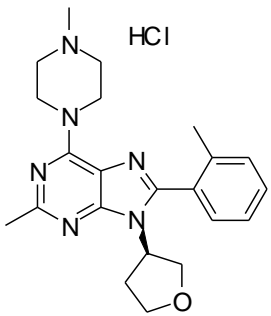
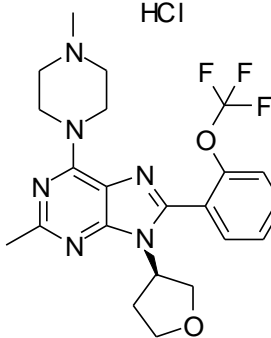
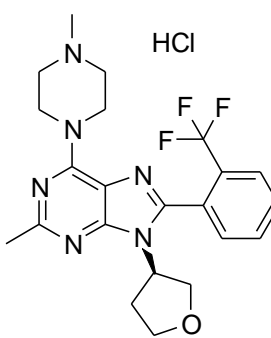
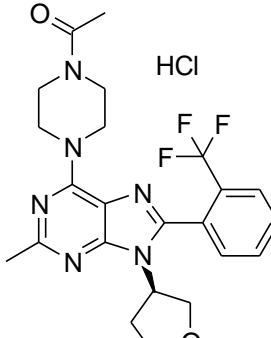
Продовження таблиці 3

21		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-9Н-пурину, Езомер 2 ^b	MS (m/z): 427 (M+1)
22		гідрохлорид 1-{4-[(R)-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 441 (M+1)
23		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 445 (M+1)
24		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 445 (M+1)

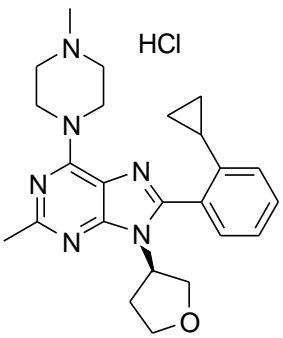
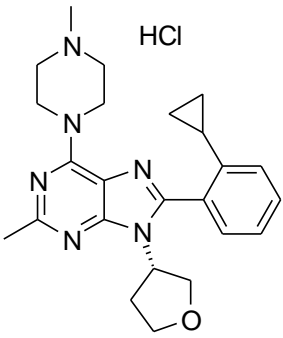
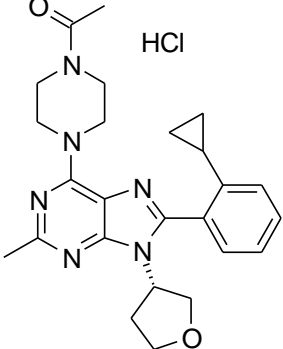
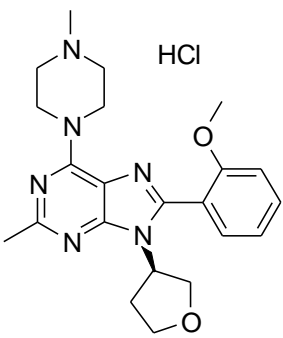
Продовження таблиці 3

25		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 413 (M+1)
26		гідрохлорид 1-{4-[(S)-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 441 (M+1)
27		гідрохлорид 2-[(S)-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-6-іл]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону, Езомер 1 ^c	MS (m/z): 453 (M+1)
28		гідрохлорид 2-[(R)-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-6-іл]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону, Езомер 1 ^d	MS (m/z): 453 (M+1)

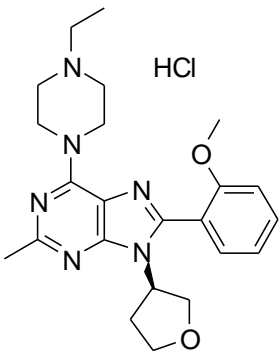
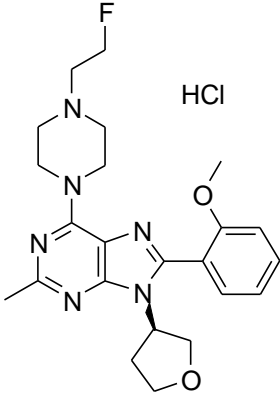
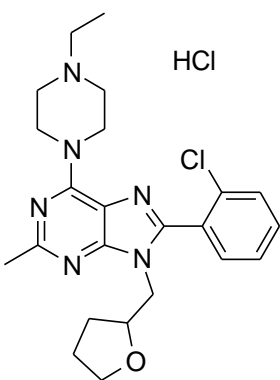
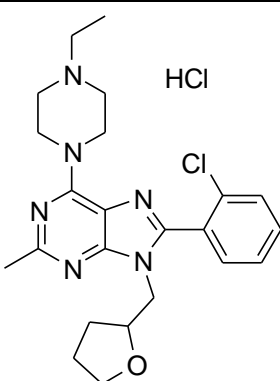
Продовження таблиці 3

29		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-о-толіл-9Н-пурину	MS (m/z): 393 (M+1)
30		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметоксифеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 463 (M+1)
31		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметилфеніл)-9Н-пурину	MS (m/z): 447 (M+1)
32		Гідрохлорид 1-{4-[(R)-2-метил-9-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметилфеніл)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 475 (M+1)

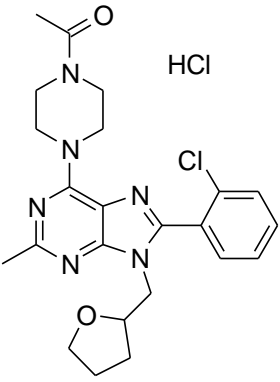
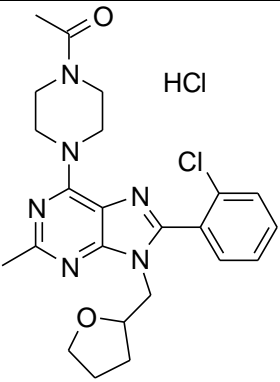
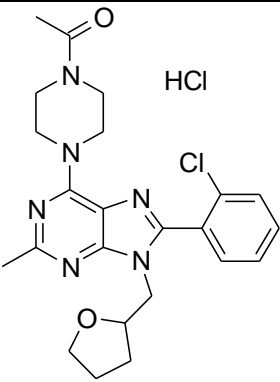
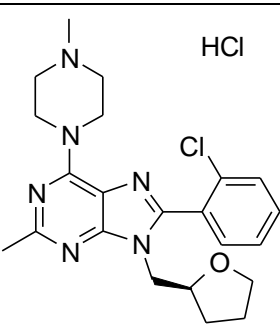
Продовження таблиці 3

33		гідрохлорид 8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурину	MS (m/z): 419 (M+1)
34		гідрохлорид 8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурину	MS (m/z): 419 (M+1)
35		гідрохлорид 1-{4-[(S)-8-(2-циклопропілфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-іл)-9H-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 447 (M+1)
36		гідрохлорид 8-(2-метоксифеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурину	MS (m/z): 409 (M+1)

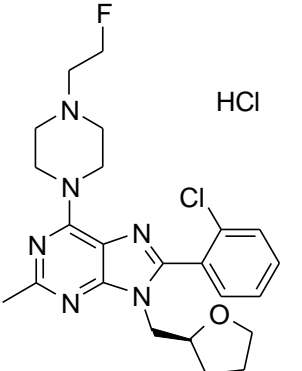
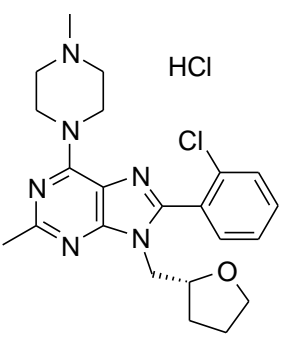
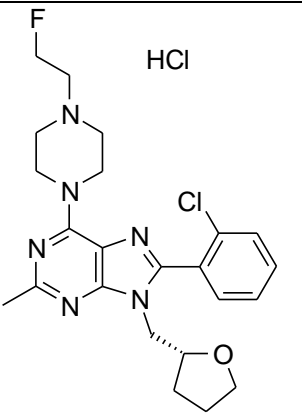
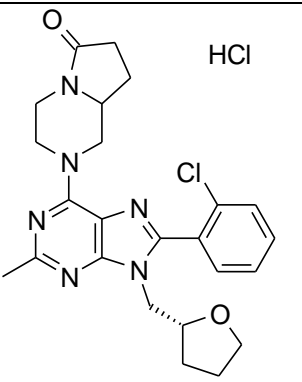
Продовження таблиці 3

37		Гідрохлорид 6-(4-етилпіперазин-1-іл)-8-(2-метоксифеніл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурину	MS (m/z): 423 (M+1)
38		гідрохлорид 6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-8-(2-метоксифеніл)-2-метил-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурину	MS (m/z): 441 (M+1)
39		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9H-пурину, Езомер 1 ^е	MS (m/z): 441 (M+1)
40		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9H-пурину, Езомер 2 ^е	MS (m/z): 441 (M+1)

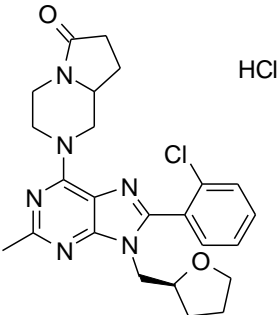
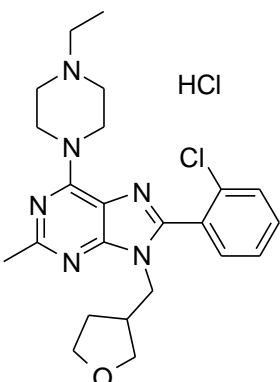
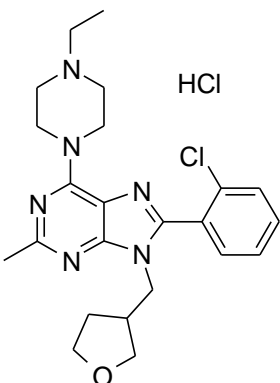
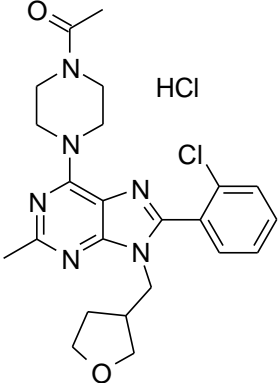
Продовження таблиці 3

41		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 455 (M+1)
42		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 1 [†]	MS (m/z): 455 (M+1)
43		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-2-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 2 [†]	MS (m/z): 455 (M+1)
44		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурину	MS (m/z): 427 (M+1)

Продовження таблиці 3

45		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурину	MS (m/z): 459 (M+1)
46		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-[4-метилпіперазин-1-іл]-9-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурину	MS (m/z): 427 (M+1)
47		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурину	MS (m/z): 459 (M+1)
48		гідрохлорид 2-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-[(R)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурин-6-іл]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону	MS (m/z): 467 (M+1)

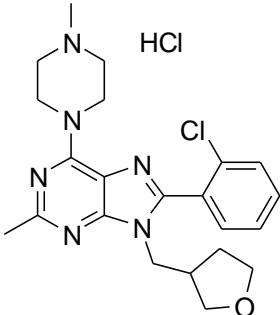
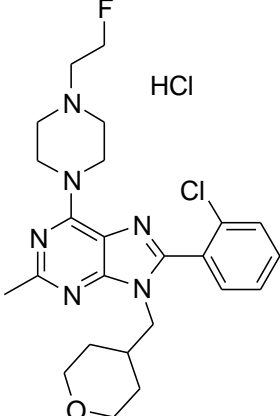
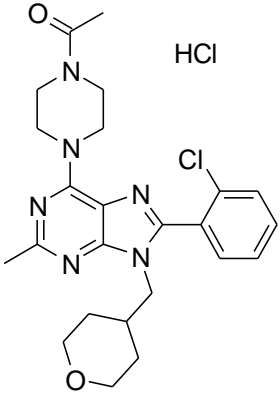
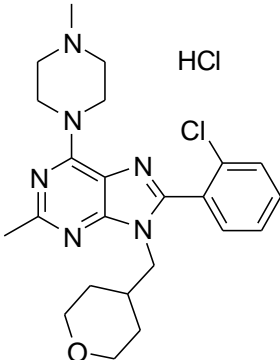
Продовження таблиці 3

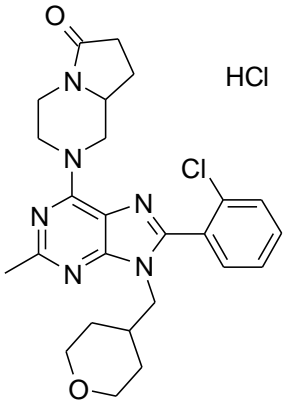
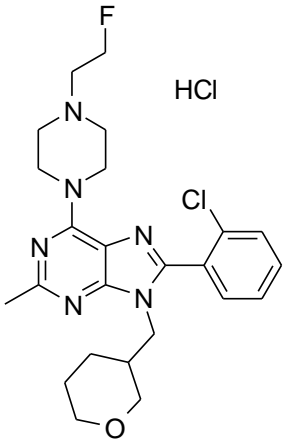
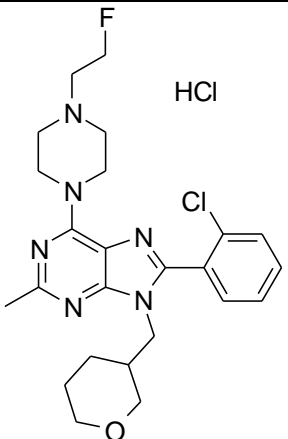
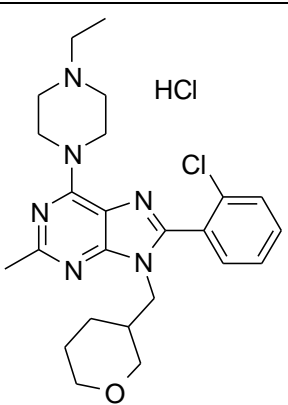
49		гідрохлорид 2-{8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-[(S)-1-(тетрагідрофуран-2-іл)метил]-9Н-пурин-6-іл}-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону, Езомер 1 ^g	MS (m/z): 467 (M+1)
50		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ^h	MS (m/z): 441 (M+1)
51		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ^h	MS (m/z): 441 (M+1)
52		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 1 ⁱ	MS (m/z): 455 (M+1)

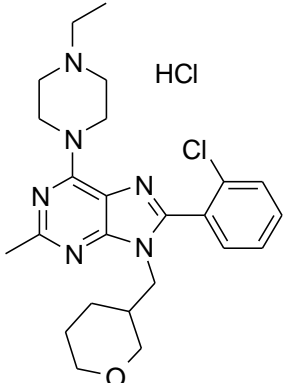
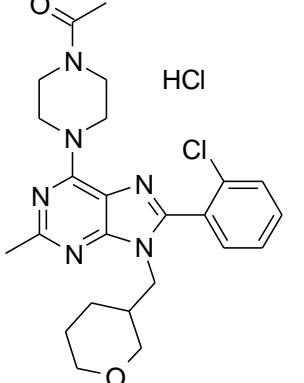
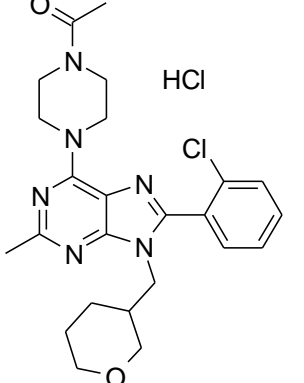
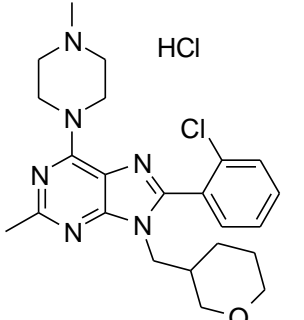
Продовження таблиці 3

53		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 2 ⁱ	MS (m/z): 455 (M+1)
54		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ^j	MS (m/z): 459 (M+1)
55		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ^j	MS (m/z): 459 (M+1)
56		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ^k	MS (m/z): 427 (M+1)

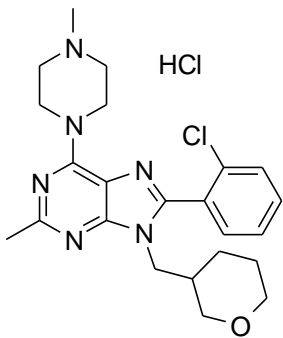
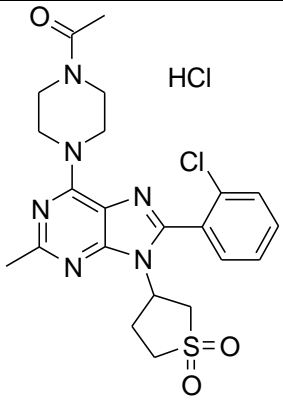
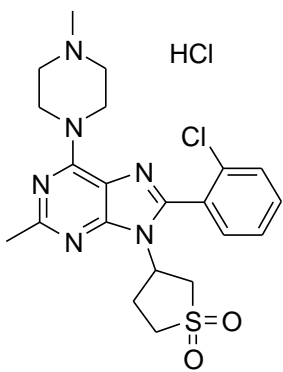
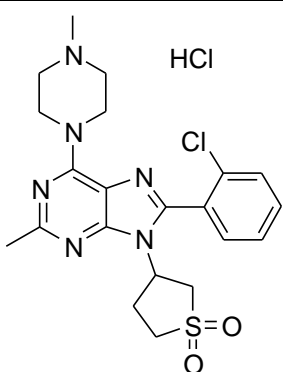
Продовження таблиці 3

57		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідрофуран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ^k	MS (m/z): 427 (M+1)
58		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурину	MS (m/z): 473 (M+1)
59		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону	MS (m/z): 469 (M+1)
60		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурину	MS (m/z): 441 (M+1)

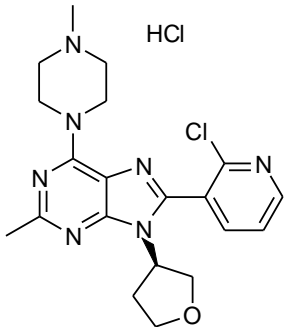
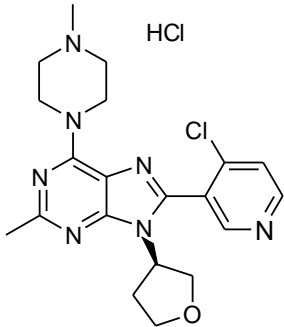
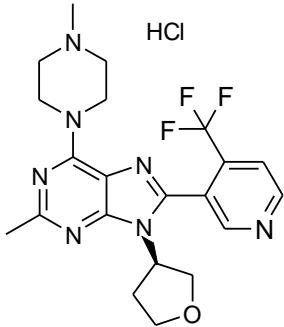
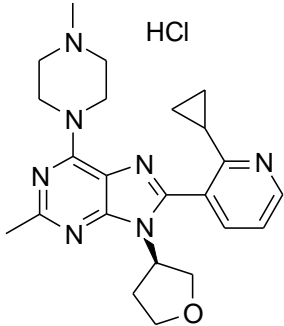
61		Гідрохлорид 2-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6-ону, Езомер 2 ^l	MS (m/z): 481 (M+1)
62		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ^m	MS (m/z): 473 (M+1)
63		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-[4-(2-фторетил)піперазин-1-іл]-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ^m	MS (m/z): 473 (M+1)
64		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ⁿ	MS (m/z): 455 (M+1)

65		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ⁿ	MS (m/z): 455 (M+1)
66		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 1 ^o	MS (m/z): 469 (M+1)
67		гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 2 ^o	MS (m/z): 469 (M+1)
68		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 1 ^p	MS (m/z): 441 (M+1)

Продовження таблиці 3

69		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-3-ілметил)-9Н-пурину, Езомер 2 ^p	MS (m/z): 441 (M+1)
70		Гідрохлорид 1-{4-[8-(2-хлорфеніл)-9-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ ⁶ -тіофен-3-іл)-2-метил-9Н-пурин-6-іл]піперазин-1-іл}етанону, Езомер 1 ^q	MS (m/z): 489 (M+1)
71		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-9-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ ⁶ -тіофен-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9Н-пурину, Езомер 1 ^r	MS (m/z): 461 (M+1)
72		Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-9-(1,1-діоксотетрагідро-1-λ ⁶ -тіофен-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9Н-пурину, Езомер 2 ^r	MS (m/z): 461 (M+1)

Продовження таблиці 3

73		гідрохлорид 8-(2-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 414 (M+1)
74		гідрохлорид 8-(4-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 414 (M+1)
75		гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(4-трифторметилпіридин-3-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 448 (M+1)
76		гідрохлорид 8-(2-циклопропілпіридин-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину	MS (m/z): 420 (M+1)

Надрядковими індексами а-г позначені умови хірального розділення. Езомер 1 елюється першим з аналітичної хіральної колонки, а ізомер 2 елюється другим з аналітичної хіральної колонки.

5

a. RegisPack SFC, Елюент: 10 % EtOH (0,2 % IPAm)/CO₂

b. Chiralpak AS-H, Елюент: 100 % MeOH (0,2 % DMEA)

c. Chiralpak AD-H, Елюент 40:60 IPA:гептан (0,2 % DMEA)

d. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 20 % IPA(0,2 % IPAm)/CO₂

10

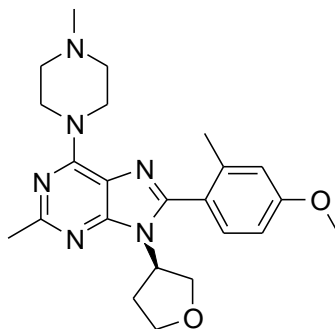
e. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 7 % MeOH (0,2 % IPAm)/CO₂

f. Chiralpak AS-H, Елюент: 100 % EtOH

- g. Chiralpak AD-H, Елюент: 30:70 IPA:гептан (0,2 % DMEA)
 h. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 10 % EtOH(0,2 % IPAm)/CO₂
 i. Chiralcel OJ-H SFC, Елюент: 10 % MeOH(0,2 % IPAm)/CO₂
 J. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 10 % EtOH (0,2 % IPAm)/CO₂
 k. Chiralpak AD-H, Елюент: 15:85 IPA:гептан (0,2 DMEA)
 l. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 20 % MeOH(0,2 % IPAm)/CO₂
 m. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 10 % EtOH (0,2 % IPAm)/CO₂
 n. Chiralpak AD-H SFC, Елюент: 10 % EtOH (0,2 % IPAm)/CO₂
 o. Chiralpak AS-H SFC, Елюент: 10 % MeOH(0,2 % IPAm)/CO₂
 p. Chiralpak AD-H, Елюент: 5:95 EtOH:гептан (0,2 % DMEA)
 q. Chiralpak AS-H, Елюент: 100 % MeOH (0,2 % DMEA)
 r. Chiralpak AS-H, Елюент: 100 % MeOH (0,2 % DMEA)

Приклад 77:

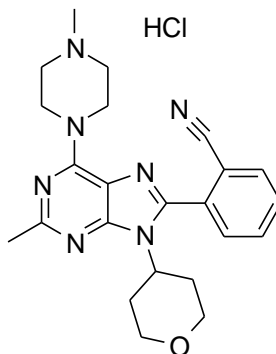
8-(4-метокси-2-метилфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9H-пурин



Розчиняють 6-хлор-2-метил-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіримідин-4,5-діамін (0,100 г, 0,402 ммоль), 4-метокси-2-метилбензальдегід (0,091 г, 0,603 ммоль), N-метилпіперазин (0,044 г, 0,443 ммоль) та нітробензол (0,050 г, 0,402 ммоль) у метоксибензолі (1,2 мл), нагрівають до 140°C, і витримують протягом 2 діб. Потім перемішують при кімнатній температурі протягом 3 діб. Після цього концентрують під зниженим тиском, та розподіляють між водним 2 н розчином HCl та дихлорметаном, промивають дихлорметаном. Підлогувають водну фазу до pH 12, та екстрагують дихлорметаном. Завантажують органічні речовини у колонку із 5 г SCX-2, промивають метанолом, після чого елюють продукт 2 н розчином аміаку у метанолі. Очищують препаративною рідинною хроматографією високої ефективності, ліофілізують із суміші вода/ацетонітрил, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді вільної основи. MS (m/z): 423 (M+1).

Приклад 78

Гідрохлорид 2-[2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9H-пурин-8-іл]-бензонітрилу



Стадія 1:

Нагрівають розчин 8-(2-бромфеніл)-6-хлор-2-метил-9-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-9H-пурину (0,0023 моль, 1,0 г), 1-метилпіперазину (0,0025 моль, 0,25 г, 1,1 екв.) та триетиламіну (0,0025 моль, 0,25 г, 1,1 екв.) у етанолі (10,0 мл) та витримують при 90°C протягом 16 год. Концентрують одержану реакційну суміш під зниженим тиском. Розчиняють одержаний залишок у безводному дихлорметані, та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсолем. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують, та

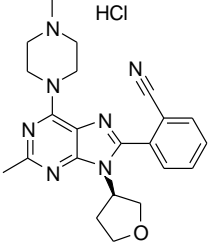
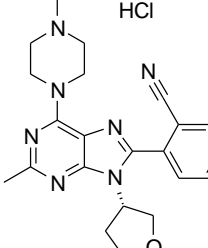
одержують залишок. Очищують цей залишок хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол (97:3), та одержують 8-(2-бромфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин (0,71 г). Використовують без додаткової обробки на наступній стадії.

5 Стадія 2:

Завантажують у реакційну посудину, придатну для мікрохвильової обробки, 8-(2-бромфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин (0,0015 моль, 0,7 г), ціанід цинку (0,0022 моль, 0,256 г, 1,5 екв.), та сушать N, N-диметилформамідом (5,0 мл). Тричі знегажують азотом. Додають Pd(PPh₃)₄ (0,0001 моль, 0,17 г, 0,1 екв.), та знову тричі знегажують азотом. Закупорюють реакційну посудину та опромінюють при 150°C протягом 1 год. у мікрохвильовій печі. Охолоджують реакційну суміш до кімнатної температури, гасять реакційну суміш водою, та екстрагують етилацетатом. Промивають органічний шар розсолем, сушать безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищують цей залишок на колонці із силікагелем, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол (99:1), та одержують вільну основу. Додають HCl (2М розчин у діетиловому ефірі) (0,026 г, 0,0007 моль, 1,0 екв.) до суміші 2-(2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл)-9Н-пурин-8-іл)бензонітрилу (0,3 г, 0,0007 моль) у діетиловому ефірі (5 мл) при 0°C, та перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Відфільтровують одержаний осад, промивають діетиловим ефіром, сушать у вакуумі, та одержують вказану в заголовку сполуку. MS (m/z): 418,29 (M+1).

20 Сполуки прикладів 79-80 у Таблиці 4 можуть бути одержані по суті за такою самою двостадійною методикою, як описано в прикладі 78, із застосуванням відповідним чином заміщеного пурину відповідно до Схеми Е.

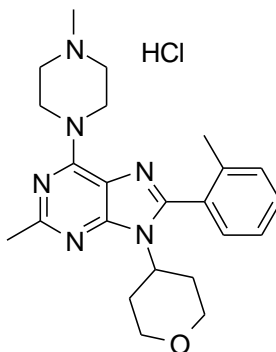
Таблиця 4

Приклад №	Структура	Хімічна назва	Фізичні дані
79		гідрохлорид 2-[(R)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-8-іл]-бензонітрилу	MS (m/z): 404(M+1)
80		гідрохлорид 2-[(S)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин-8-іл]-бензонітрилу	MS (m/z): 404(M+1)

25

Приклад 81:

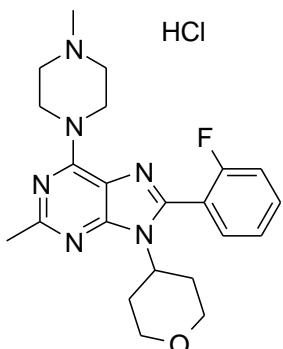
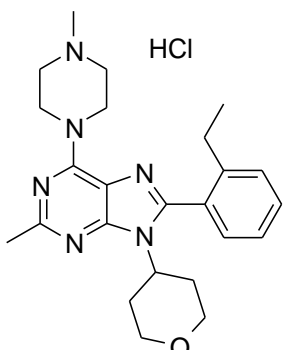
гідрохлорид 2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-о-толіл-9Н-пурину



До розчину 6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-іл)піримідин-4,5-діаміну (1 г, 4,12 ммоль) у диметилсульфоксиді (5 мл) додають о-толуальдегід (4,12 ммоль), N-метилпіперазин (4,12 ммоль), після чого додають оцтову кислоту (9,89 ммоль, 566,635 мкл). Цю реакційну суміш нагрівають до 90°C на відкритому повітрі та витримують протягом 8 год. Матеріал завантажують у заздалегідь кондиціоновану колонку із SCX, та елюють 7 н розчином аміаку у метанолі, розчинник випарюють, та неочищений залишок очищають хроматографією з оберненою фазою. До одержаного матеріалу додають 1 екв. 4М розчину HCl у 1,4-діоксані. Надлишковий розчинник випарюють, та одержують вказану в заголовку сполуку. MS (m/z): 407 (M+1).

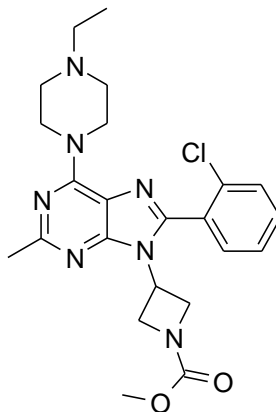
Сполуки прикладів 82-83 у Таблиці 5 можуть бути одержані по суті як описано у Прикладі 81 із застосуванням прийнятних піримідину, альдегіду та піперазину відповідно до Схеми F.

Таблиця 5

Приклад №	Структура	Хімічна назва	Фізичні дані
82		гідрохлорид 8-(2-фторфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 411 (M+1)
83		гідрохлорид 8-(2-етилфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурину	MS (m/z): 421 (M+1)

Приклад 84:

Метилловий складний ефір 3-[8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метилпурин-9-іл]-азетидин-1-карбонової кислоти



Стадія 1:

Нагрівають розчин трет-бутил-3-(6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-2-метил-9Н-пурин-9-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,012 моль, 5,5 г), N-етилпіперазину (0,013 моль, 1,59 г, 1,1 екв.) та триетиламіну (0,013 моль, 1,41 г, 1,1 екв.) у етанолі (25,0 мл) та витримують при 90 °C протягом 16 год.

Концентрують одержану реакційну суміш під зниженим тиском. Розчиняють одержаний залишок у безводному дихлорметані. Промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, водою та розсоллом. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищають цей залишок хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол (98:2), та одержують трет-бутил-3-(8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9Н-пурин-9-іл)азетидин-1-карбоксилат (3,0 г). MS (m/z): 512,31(M+1).

Стадія 2:

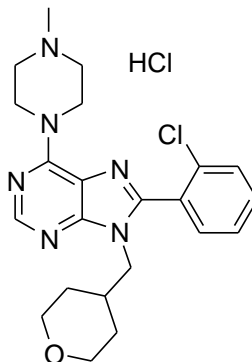
Додають трифтороцтову кислоту (15 мл) до розчину трет-бутил-3-(8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9Н-пурин-9-іл)азетидин-1-карбоксилату (0,005 моль, 3,0 г) у дихлорметані (15 мл) при 0°C, та перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію, та екстрагують дихлорметаном. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують 9-(азетидин-3-іл)-8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9Н-пурин (2,4 г). MS (m/z): 412,22 (M+1).

Стадія 3:

Додають метилхлорформіат (0,0024 моль, 0,22 г, 2,5 екв.) до розчину 9-(азетидин-3-іл)-8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9Н-пурина (0,0009 моль, 0,4 г) та піридину (2 мл) у безводному дихлорметані (2 мл) при 0°C, та перемішують протягом 2 год. при кімнатній температурі. Гасять реакційну суміш насиченим розчином бікарбонату натрію, після чого екстрагують дихлорметаном. Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, концентрують під зниженим тиском, та одержують залишок. Очищають цей залишок хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю дихлорметан:метанол (98:2), та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді вільної основи (0,155 г). MS (m/z): 470,63(M+1).

Приклад 85:

Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурину



Стадія 1:

Завантажують у придатну для мікрохвильової обробки реакційну пробірку 4,6-дихлорпіримідин-5-іламін (12,20 ммоль, 2,00 г), ізопропіловий спирт (5 мл), C-(тетрагідропіран-4-іл)-метиламін (14,63 ммоль, 1,69 г) та N, N-діізопропілетиламін (15,85 ммоль, 2,76 мл). Опромінюють при перемішуванні при 140 °C протягом 2 год. у режимі поглинання високих частот у мікрохвильовій печі. Розчинник випарюють, залишок розтирають дихлорметаном, та одержують 6-хлор-N-4-(тетрагідропіран-4-ілметил)піримідин-4,5-діамін.

Стадія 2:

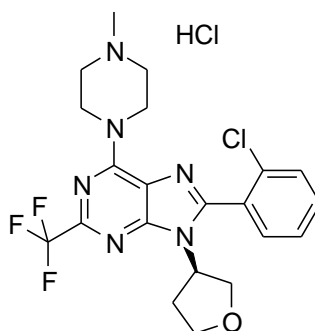
Одержують 6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин із застосуванням 6-хлор-N-4-(тетрагідропіран-4-ілметил)піримідин-4,5-діаміну за загальною методикою 2-1.

Стадія 3:

Замінюють 6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин N-метилпіперазином, та одержують гідрохлорид із застосуванням такої самої методики, як методика, яка описана у прикладі 1, та одержують вказану в заголовку сполуку. MS (m/z): 427 (M+1).

Приклад 86:

Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-2-трифторметил-9Н-пурину



Стадія 1:

Завантажують у реакційну посудину, придатну для мікрохвильової обробки, 4,6-дихлор-2-трифторметилпіримідин-5-іламін (4,31 ммоль, 1,00 г), ізопропіловий спирт (3 мл), (R)-
 5 (тетрагідрофуран-3-іл)амін (5,17 ммоль, 639,24 мг) та діізопропілетиламін (12,93 ммоль, 2,26 мл). Опромінують при перемішуванні при 140 °С протягом 2 год. із застосуванням режиму поглинання високих частот. Концентрують під зниженим тиском, розчиняють у дихлорметані, та промивають водою (2×150 мл). Органічний шар сушать сульфатом магнію, випарюють, та одержують коричневе масло. Очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом
 10 гексан:етилацетат 0-100 %, та одержують 6-хлор-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-2-трифторметилпіримідин-4,5-діамін.

Стадія 2:

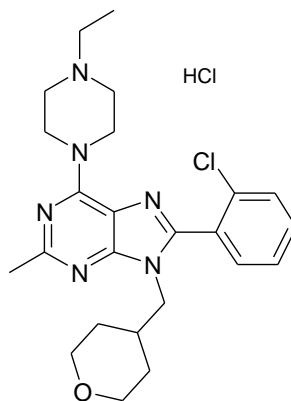
Обробляють 6-хлор-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-2-трифторметилпіримідин-4,5-діамін (2,67 ммоль, 0,756 г) та 2-хлорбензальдегід (2,94 ммоль, 331,39 мкл) у безводному 1,4-діоксані
 15 (10 мл) 15 % розчином хлориду заліза(III) на діоксиді кремнію (8,56 ммоль, 1,39 г), та нагрівають і витримують при 100°C протягом ночі. Фільтрують через діатомову землю, та промивають етилацетатом. Випарюють фільтрат, та одержують 6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-2-трифторметил-9H-пурін.

Стадія 3:

Заміняють 6-хлор-8-(2-хлорфеніл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-2-трифторметил-9H-пурін N-метилпіперазином, одержують гідрохлорид із застосуванням методики, такої самої як методика, описана у прикладі 1, та одержують вказану в заголовку сполуку. MS (m/z): 467 (M+1).

Приклад 87:

Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-
 25 9H-пурину



Стадія 1:

У круглодонній колбі місткістю 1 л, спорядженій зворотним холодильником, пристроєм для введення азоту та мішалкою, розчиняють 5-аміно-4,6-дихлор-2-метилпіримідин (25 г, 140 ммоль), гідрохлорид 4-амінометилтетрагідропірану (36,2 г, 239 ммоль), триетиламін (57 мл, 407,3 ммоль) у ізопропіловому спирті (280 мл), та нагрівають до кипіння і кип'ять зі зворотним холодильником. Через 42 год. залишають для охолодження до кімнатної температури. Видаляють розчинник під зниженим тиском, та розчиняють одержаний залишок у дихлорметані (300 мл). Промивають органічний шар водою (2×150 мл) та розсолем (150 мл), сушать безводним сульфатом натрію, фільтрують, випарюють, та одержують 6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-ілметил)піримідин-4,5-діамін (38 г). MS (m/z): 257/259 (M+1).

Стадія 2:

У 3-горлій круглодонній колбі місткістю 1 л, спорядженій термометром, холодильником та отвором для впуску повітря із скляним пористим фільтром, розчиняють 6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідропіран-4-ілметил)піримідин-4,5-діамін (37,6 г, 146,4 ммоль) та трифторметансульфонат міді(II) (26,5 г, 73,2 ммоль) у диметилформаміді (585 мл) при кімнатній температурі. Потім додають триетиламін (41 мл, 293 ммоль), N-етилпіперазин (20,6 мл, 161,1 ммоль) та 2-хлорбензальдегід (24,7 мл, 219,7 ммоль), та нагрівають одержану суміш до 100°C при перемішуванні та барботуванні повітрям.

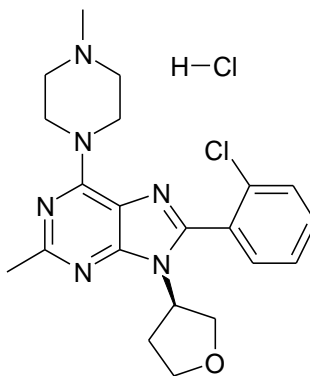
Через 5,5 год. припиняють нагрівання, та охолоджують до кімнатної температури. Розводять етилацетатом (1 л), та промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію (1×200 мл) та гідроксидом амонію (1×200 мл). Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, випарюють, та одержують коричневе масло, яке очищають хроматографією на силікагелі (4 % метанол у дихлорметані), та одержують 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин (17,6 г). MS (m/z): 455/457 (M+1).

Стадія 3:

Перемішують 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин (5,23 г, 11,5 ммоль) у діетиловому ефірі (45 мл), та додають хлористий водень (4 н розчин у 1,4-діоксані, 2,9 мл, 11,5 ммоль) при кімнатній температурі. Через 2 год. збирають утворену тверду речовину фільтруванням, та промивають діетиловим ефіром. Сушать у вакуумі, та одержують вказану в заголовку сполуку (5,4 г) MS (m/z): 455/457 (M+1-HCl).

Приклад 88:

Гідрохлорид 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурину



Стадія 1:

У круглодонній колбі місткістю 1 л, спорядженій зворотним холодильником, мішалкою та пристроєм для введення азоту, змішують 5-аміно-4,6-дихлор-2-метилпіримідин (20 г, 112,3 ммоль), гідрохлорид (R)-тетрагідрофуран-3-іламіну (20,8 г, 168,5 ммоль), триетиламін (45 мл, 325,81 ммоль) та ізопропіловий спирт (225 мл), нагрівають до кипіння і кип'ятять зі зворотним холодильником при перемішуванні за допомогою магнітної мішалки. Через 4 доби припиняють нагрівання, та залишають для охолодження до кімнатної температури. Видаляють розчинник під зниженим тиском, розчиняють одержаний залишок у дихлорметані (300 мл), та промивають водою (2×150 мл) та розсолем (150 мл). Сушать органічний шар безводним сульфатом натрію, фільтрують, випарюють, та одержують 6-хлор-2-метил-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіримідин-4,5-діамін (23,1 г). MS (m/z): 229/231 (M+1)

Стадія 2:

Розчиняють 6-хлор-2-метил-N-4-(R)-тетрагідрофуран-3-ілпіримідин-4,5-діамін (23,1 г, 101 ммоль), 2-хлорбензальдегід (17,0 мл, 151,5 ммоль), N-метилпіперизин (12,3 мл, 111,12 ммоль) та нітробензол (10,3 мл, 101,01 ммоль) у метоксибензолі (300 мл), та нагрівають до 130°C (внутрішня температура) на відкритому повітрі. Через 36 год. одержану суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у колонку зі смолою SCX-2 (80 г), та елюють метанолом (500 мл), після чого 3,5 н розчином аміаку у метанолі (500 мл). Видаляють розчинник з фракцій аміаку у метанолі, одержують коричневе масло, яке очищають хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом дихлорметан:метанол 3-20 %, та одержують 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин у вигляді темного масла (10,1 г). MS (m/z): 413/415 (M+1).

Стадія 3:

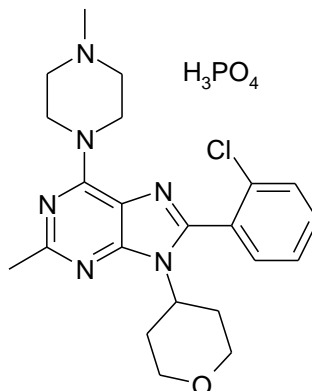
Розчиняють 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин (8,62 г, 20,9 ммоль) у діетиловому ефірі (105 мл) та обробляють хлористим воднем

(4 н розчин у діоксані, 5,2 мл, 20,88 ммоль). Перемішують одержану суміш протягом 15 год., та збирають фільтруванням утворену тверду речовину. Одержують порошкоподібну жовту тверду речовину. Більшу частину цього матеріалу завантажують у круглдонну колбу, яку вміщують у вакуум, та одержують вказану в заголовку сполуку (7,33 г). MS (m/z): 413/415 (M+1-HCl), $[\alpha]_D^{20} = +27^\circ$ (с=0,256 у дихлорметані).

5

Приклад 89:

Фосфат 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурина



10

Стадія 1:

У скляному реакторі місткістю 300 мл, придатному для роботи під тиском, змішують 5-аміно-4,6-дихлор-2-метилпіримідин (20,0 г, 97 %, 109,0 ммоль), гідрохлорид 4-амінотетрагідропірану (21,0 г, 152,6 ммоль), діізопропілетиламін (57,0 мл, 326,9 ммоль) та ізопропіловий спирт (100 мл). Реактор щільно закупорюють, розпочинають перемішування, та задають температуру 100°C пристрою для регулювання температури. Перемішують одержану суміш при 100°C протягом 24 год. Охолоджують вміст реактора до 60°C, скидають тиск у реакторі, та додають гідрохлорид 4-амінотетрагідропірану (2,25 г, 16,3 ммоль). Знову закупорюють реактор, нагрівають вміст реактора до внутрішньої температури 100 °C, та перемішують протягом ще 24 год. Охолоджують одержану реакційну суміш до температури навколишнього середовища, скидають тиск у реакторі, та переносять вміст реактора у відновлювальну колбу. Концентрують одержану суміш під зниженим тиском до приблизно 1/3 її вихідного об'єму. Додають воду (200 мл) та етилацетат (200 мл), та переносять одержану суміш у ділильну лійку. Розділяють одержані шари, знову екстрагують водний шар етилацетатом (100 мл), та об'єднують всі органічні шари. Промивають водою (2×100 мл) та розсолем (100 мл), після чого сушать органічний шар безводним сульфатом натрію. Концентрують під зниженим тиском, та одержують 6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піримідин-4,5-діамін у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (25,0 г). MS (m/z): 243/245 (M+1).

15

20

25

Стадія 2:

Розчиняють 6-хлор-2-метил-N-4-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)піримідин-4,5-діамін (24,4 г, 100,4 ммоль) у диметилацетаміді (175 мл) у 3-горлій колбі місткістю 500 мл у атмосфері азоту. Охолоджують одержаний розчин до 0-5 °C. Через завантажувальну лійку додають 2-хлорбензоїлхлорид (15,5 мл, 122,4 ммоль) протягом 20 хв, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °C. Промивають завантажувальну лійку диметилацетамідом (1,0 мл). Перемішують одержану суміш протягом ночі, доки вона сама нагріється до температури навколишнього середовища. Завантажують охолоджену льодом деіонізовану воду (250 мл) у другу колбу місткістю 500 мл, після чого переносять одержану реакційну суміш у холодну воду протягом 20 хв. Перемішують одержану суспензію протягом 2 год. Відфільтровують одержану тверду речовину, промивають холодною водою (120 мл), сушать у вакуумі протягом ночі при 50 °C, та одержують 2-хлор-N-(4-хлор-2-метил-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-іл)бензамід у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (33,1 г). MS (m/z): 381/382 (M+1).

30

35

40

Стадія 3:

Змішують 2-хлор-N-(4-хлор-2-метил-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)піримідин-5-іл)бензамід (45,0 г, 118,0 ммоль), 1-метилпіперазин (23,0 мл, 207,0 ммоль), діізопропілетиламін (23,0 мл, 131,9 ммоль) та ізопропіловий спирт (225 мл) у реакторі Парра місткістю 1 л. Закупорюють реактор, розпочинають перемішування, та задають температуру 160°C пристрою для регулювання температури. Після того як внутрішня температура досягне 160°C перемішують одержану суміш протягом 24 год. Охолоджують вміст реактора до 60°C, скидають тиск у реакторі, та переносять вміст реактора у колбу місткістю 2 л, споряджену встановленим

45

зверху перемішувальним пристроєм. Промивають реакційну колбу ізопропіловим спиртом (25,0 мл), та змішують змиви з основною частиною розчину. Додають холодну деіонізовану воду (780 мл) до одержаної суміші протягом 30 хв, та перемішують одержаний осад протягом 30 хв. Фільтрують одержану суміш, промивають утворену тверду речовину деіонізованою водою (2×270 мл), та сушать шляхом протягування повітря через лійку. Додатково сушать продукт протягом ночі при 45°C, та одержують 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин у вигляді злегка забарвленої твердої речовини (44,8 г) MS (m/z): 427/429 (M+1).

Стадія 4:

Змішують 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин (3,0 г, 7,1 ммоль) та абсолютний етанол (24 мл) у 3-горлій колбі місткістю 50 мл, спорядженій зворотним холодильником. Нагрівають одержану суспензію до 70°C, та додають 85 % розчин фосфорної кислоти (0,49 мл, 7,2 ммоль) у абсолютному етанолі (6,0 мл) протягом 25 хв. Перемішують одержану суміш при 70°C протягом 45 хв, повільно охолоджують до температури навколишнього середовища, та перемішують протягом ще 2 год. Фільтрують одержану суміш, промивають одержаний на фільтрі осад абсолютним етанолом (6 мл), та сушать шляхом протягування повітря. Додатково сушать продукт протягом ночі при 55°C, та одержують вказану в заголовку сполуку у вигляді білої кристалічної твердої речовини (3,6 г). MS (m/z): 427/429 (M+1).

In vitro функціональні аналізи CB₁ та CB₂

Наведені як приклад сполуки випробують у режимі агоністичної дії шляхом проведення аналізу зв'язування GTP-γ-³⁵S на основі SPA (сцинтиляційний аналіз із застосуванням МЕРПів (молекулярно-імпринтованих полімерів)). Усі аналітичні компоненти одержують у аналітичному буфері, до складу якого входить 20 mM HEPES, 100 mM NaCl, 5 mM MgCl₂, (pH 7,4 при кімнатній температурі). Напівлогарифмічні розведення сполук одержують у аналітичному буфері, який містить BSA (кінцева концентрація 0,125 %). Зв'язування GTP-γ-³⁵S визначають у 96-лунковому планшеті із застосуванням мембранного методу захоплення для аналізу CB₁ та раніше описаних модифікацій методу захоплення із застосуванням антитіл (DeLapp et al. J. Pharmacol. Exp. Ther. 289:946-955, 1999) для аналізу CB₂. Енкубацію здійснюють при кімнатній температурі.

CB₁:

Мембрани hCB₁-CHO, розчин GDP (1 мкМ кінцева концентрація) та розчин сапоніну (10 мкг/мл кінцева концентрація) додають до аналітичного буфера з подальшою гомогенізацією. Розведені сполуки, розчин GTP-γ-³⁵S (500 нМ кінцева концентрація) та мембрани додають до аналітичного планшета, та інкубують впродовж 30 хв. Після цього додають SPA гранули з аглютиніном із паростків пшениці (1 мг на лунку), планшети герметизують, перемішують на вортексі, та додатково інкубують впродовж 1 год. Після цього планшети центрифугують при 700×g впродовж 10 хв, і за допомогою сцинтиляційного лічильника здійснюють підрахунки впродовж 1 хв на лунку.

CB₂-Sf9:

Мембрани hCB₂-Sf9 та розчин GDP (1 мкМ кінцева концентрація) додають до аналітичного буфера, і гомогенізують. Розведені сполуки та мембрани додають до аналітичного буфера, і піддають попередній інкубації впродовж 15 хв. Після цього додають розчин GTP-γ-³⁵S (500 нМ кінцева концентрація), і додатково інкубують впродовж 35 хв. Після цього додають суміш, яка містить детергент Nonidet P40 (0,2 % кінцева концентрація), антитіло проти Gi (кінцеве розведення 1:362) та 1,25 мг гранул для проведення сцинтиляційного аналізу із застосуванням МЕРПів з антикролячим антитілом. Після цього планшети герметизують, перемішують на вортексі, та додатково інкубують впродовж 2 год. перед центрифугуванням та підрахунком як для CB₁.

Для аналізу даних від показників для усіх лунок спочатку треба відняти фоновий рівень. Відсоткову активність агоніста визначають шляхом нормалізації даних про залежність між дозою і впливом агоніста/зворотного агоніста за впливом повного агоніста (метанандамід). Дані аналізують із застосуванням 4-параметричного логістичного спрощеного рівняння за допомогою програм Activity Base та XLFit3.

Усі наведені як приклад сполуки випробували по суті як описано вище, і було встановлено, що кожна з них має відносне значення EC₅₀ для CB₂ ≤ 100 нМ. Сполука за Прикладом 61 має відносне значення EC₅₀ для CB₂ – 18 нМ і для CB₁ – 1950 нМ.

Таким чином, сполуки за цим винаходом демонструють in vitro активність відносно CB₂. Окрім того, сполуки за цим винаходом демонструють селективність відносно CB₂ у порівнянні з CB₁ і, таким чином, надають обмежений потенціал для центрально-опосередкованих побічних ефектів.

Заміщення 3H-CP55940 у людських та пацючих рецепторах CB₂

Були застосовані (з незначними модифікаціями) методи Felder et al. (Mol. Pharmacol. 48:443-450, 1995). Конкретно, гомогенати мембран клітин, що стабільно або тимчасово експресують людський або пацючий рецептор CB₂, промивали центрифугуванням та розбавляли буфером, який містить 50 мМ трис-HCl (pH 7,4), 5 мМ MgCl₂, 2,5 мМ EDTA та 0,1 % BSA. Специфічне зв'язування 3H-CP55940 визначали із застосуванням 1 мкМ розчину CP55940. Здатність сполук до заміщення специфічного зв'язування 3H-CP55940 випробували у діапазоні концентрацій у трис, MgCl₂, EDTA, BSA буфері у присутності 1 % розчину диметилсульфоксиду шляхом інкубування при кімнатній температурі впродовж 90 хв у 300 мкл об'ємі. 96-лункові мікропланшети Unifilter, заздалегідь оброблені 0,5 % розчином полівінілпіролідону та 0,1 % розчином полісорбату 20 у воді, тричі промивали холодним трис-буфером. Після цього реакційну суміш переносили до фільтрувального планшета безпосередньо перед закінченням інкубації шляхом прискореної фільтрації та трьох промивань (200 мкл) холодним трис-буфером. Після того як фільтрувальні планшети висушили, до кожної лунки вносили сцинтиляційну рідину microscint 20, планшет герметизували, і здійснювали підрахунок для визначення кількості розпадів на хвилину. Були одержані криві заміщення, і визначені кінцеві значення K_i із застосуванням програми Graphpad Prism.

Сполука за Прикладом 76 має значення K_i для людського рецептора, що становить 33,9 нМ, і значення K_i для пацючого рецептора, що становить 31,3 нМ.

Таким чином, показано, що сполуки за цим винаходом зв'язуються *in vitro* як з людськими, так і з пацючими рецепторами CB₂.

Модель із застосуванням моноіодацетату (MIA)

Для усіх досліджень із визначення інтенсивності болю на моделі із застосуванням MIA були використані пацюки-самці лінії Lewis, вік яких на момент ін'єкції MIA становив приблизно 8 тижнів. Пацюків утримують групами по 2 або 3 на клітку при постійній температурі та з 12 год. циклом чергування світла та темряви. Тварини весь час мають вільний доступ до корму та води, за виключенням періодів збирання даних.

За стандартною моделлю із застосуванням MIA, до правого коліна кожного пацюка вводять 0,3 мг MIA у 50 мкл фізіологічного розчину, а до лівого коліна вводять 50 мкл фізіологічного розчину. Ентенсивність болю визначають через різні проміжки часу після введення MIA (але, як правило, не раніше 10 днів після введення MIA) шляхом визначення втрати працездатності. При цьому визначають різницю розподілу навантаження на задню лапку між колінами, до яких вводили MIA та фізіологічний розчин. Кожне визначення є середнім трьох окремих визначень, кожне з яких здійснювали впродовж 1 с.

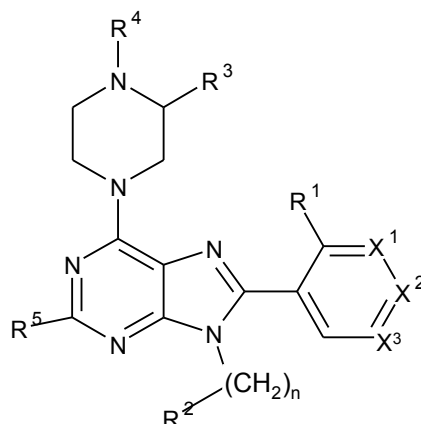
Для досліджень з агоністами CB₂, пацюків довільно розподіляли на групи для введення дози (n=5 або 6), з подальшим введенням однієї дози експериментальної сполуки. Введення доз у часі зміщується на 15 хв для кожного пацюка, і у заздалегідь визначений час після введення дози (як правило, через 2 год.) інтенсивність болю встановлюють шляхом визначення втрати працездатності. Дослідження, як правило, проводять з 4 групами, з яких одна група одержує носій (1 % розчин карбоксиметилцелюлози у воді плюс 0,25 % розчин полісорбату 80), і 3 групи одержують експериментальну сполуку, де згаданою сполукою може бути одна сполука у одній дозі або та сама сполука у 3 дозах. Для оцінювання впливу сполук на біль у коліні за цією моделлю результати представляли як різницю у розподілі навантаження між колінами, до яких вводили носій, та колінами, до яких вводили MIA, та статистично порівнювали результат між тими тваринами, які одержували носій, та тими, які одержували сполуку.

Сполука за Прикладом 88 була випробувана по суті як описано вище, і було встановлено, що згадана сполука при пероральних дозах 0,3 мг/кг та 1 мг/кг значно зменшує інтенсивність болю у порівнянні з носієм.

Таким чином, показано, що сполуки за цими винаходами є придатними для лікування болю, зокрема, суглобового болю.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули:



(I)

5

де

R¹ вибраний з групи, яку складають H, F, Cl, C₁-C₂-алкіл, CF₃, циклопропіл, OCH₃, OCF₃ та CN;

R² вибраний з групи, яку складають тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, метиловий складний ефір азетидин-1-карбонової кислоти та тетрагідротіофен-1,1-діоксид;

10 R³ - H або разом із R⁴ утворює конденсований піролідин-2-он;

R⁴ вибраний з групи, яку складають C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-фторалкіл, циклопропіл та COCH₃;

R⁵ вибраний з групи, яку складають H, CH₃ та CF₃;

n - 0 або 1;

X¹ та X³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають N, CH та CR⁶;

15 X² вибраний з групи, яку складають CH та CR⁶;

за умови, що тільки один із X¹, X² та X³ може бути іншим, ніж CH;

R⁶ вибраний з групи, яку складають F, Cl, CF₃, OCH₃ та OCF₃;

або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

2. Сполука за п. 1 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R¹ вибраний з групи, яку складають Cl, C₁-C₂-алкіл, CF₃, циклопропіл та OCF₃.

3. Сполука за п. 1 або п. 2 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R¹ - Cl.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R² вибраний з групи, яку складають тетрагідрофураніл та тетрагідропіраніл.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де n - 0.

25 6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R³ - H.

7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R⁴ вибраний з групи, яку складають C₁-C₂-алкіл, C₁-C₂-фторалкіл та циклопропіл.

8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R⁴ - C₁-C₂-алкіл.

30 9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де R⁵ - CH₃.

10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де X¹, X² та X³ незалежно один від одного вибрані з групи, яку складають CH та CR⁶, де R⁶ вибраний з групи, яку складають Cl, CF₃, OCH₃ та OCF₃.

35 11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки, де кожен з X¹, X² та X³ є CH.

12. Сполука за п. 1, вибрана з групи яку складають

8-(2-хлорпіридин-3-іл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин;

2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-8-(2-трифторметилфеніл)-9Н-пурин;

2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-(2-трифторметилфеніл)-9Н-

40 пурин;

2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-8-о-толіл-9Н-пурин;

8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(S)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин;

8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(R)-тетрагідрофуран-3-іл-9Н-пурин;

8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин та

45 8-(2-хлорфеніл)-6-(4-етилпіперазин-1-іл)-2-метил-9-(тетрагідропіран-4-ілметил)-9Н-пурин, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.

13. Сполука за п. 1, яка являє собою 8-(2-хлорфеніл)-2-метил-6-(4-метилпіперазин-1-іл)-9-(тетрагідропіран-4-іл)-9Н-пурин, або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки.
14. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтично прийнятну сіль цієї сполуки та фармацевтично прийнятний розріджувач або носій.
- 5 15. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки для застосування у терапії.
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-13 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки для застосування у лікуванні болю.
- 10 17. Сполука за п. 16 або фармацевтично прийнятна сіль цієї сполуки для застосування у лікуванні остеоартритного болю.

Комп'ютерна верстка І. Мироненко

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

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