

Даний винахід стосується 6,9-дизаміщених 2-[транс-(4-аміноциклогексил)аміно]пуринів і способів їх застосування як протипухлинних засобів або для лікування нейронального пошкодження і дегенерації.

Обґрунтування винаходу

Розподіл клітини, як в нормальних, так і в пухлинних клітинах, строго контролюється, що відбувається на певних стадіях. Клітини, що активно не діляться в стані спокою, знаходяться в  $G_0$  фазі, оскільки є клітинами, термінально диференційованими або знаходяться в стані тимчасового спокою. Перша фаза є початковою фазою розриву (ГЕП фаза) ( $G_1$ ), під час якої клітина готується до синтезу ДНК. У кінці  $G_1$ -фази, званої точкою обмеження або R-точкою, клітина готується до вступу в S фазу, під час якої відбувається синтез ДНК. Після завершення S фази клітина вступає у другу фазу розриву ( $G_2$ ), під час якої клітина готується до розподілу, після чого настає мітоз або M фаза.

Первинні експерименти регулювання клітинного циклу показали існування білка, званого "чинником, сприяючим дозріванню" (MPF), гетеродимеру з кіназою активністю. Пізніше, порівняння ідентифікованих згодом білків і відповідних їм генів привело до відкриття сімейства дріжджових генів, відомих як гени регулювання розподілу клітини (cdc). Подальші експерименти показали, що деякі з генів cdc кодують кінази і пізніше їх назвали циклін-залежними кіназами (cdks). Внаслідок цієї перекласифікації деякі білки клітинного циклу мають подвійні назви, як, наприклад, cdk1, який відомий також як cdc2. Кіназний компонент MPF визначається як  $p34^{cdc2}$ , а регуляторна субодиниця MPF називається також цикліном B. Цикліни спочатку ідентифікувалися як білки, рівні яких коливаються в ході клітинного циклу і які специфічно розкладаються при мітозі. На сьогоднішній день ідентифіковані тваринні цикліни A-I і cdks 1-8. Були ідентифіковані підтипи циклінів і cdks, такі як цикліни B1 і B2, що додатково ускладнювало номенклатуру.

Подальше дослідження клітинної регуляції показало, що стадії клітинного розподілу частково досягаються за допомогою модулюючих циклінів і циклін-залежними кіназами (cdks). Циклини послідовно регулюють cdks і характеризуються областю гомології в 100 амінокислот, званої "цикліновий бокс", яка залучена до скріплення партнера протеїнкінази. Cdks дуже схожі за послідовністю і розміром (35-4 кДа) і визначаються як протеїнкінази, активовані скріпленням регуляторних одиниць цикліну. Cdks містять консервативну щільну активний сайт приблизно з 300 амінокислот, що характерно для всіх еукаріотичних протеїнкіназ. Таким чином, виявляється, що як цикліни, так і cdks є високо консервативними сімействами білків.

Виділення індивідуальних циклінів і cdks дало можливість подальшого з'ясування ролей і взаємодій кожного з компонентів в фазових переходах клітинного циклу. Надмірні рівні cdks зберігаються протягом усього клітинного циклу. Активація cdks відбувається при синтезі цикліну і скріпленні з каталітичною cdk-субодиницею, результатом чого є стимуляція серин/треонінкіназної активності cdk. Повна активація cdk вимагає фосфорилювання консервативного залишку треоніну, локалізованого в T-петлі циклін-залежної кіназа-активуючої кінази (CAK), яка сама по собі є комплексом cdk, циклін, що складається з цикліну H і cdk7, і третього білка масою приблизно 32 кДа.

Інактивація комплексу cdk, циклін може відбуватися внаслідок фосфорилювання залишку треоніну і, або тирозину в АТФ-зв'язуючому сайті cdk або внаслідок скріплення одного з ряду ендогенних інгібуючих білків.

У  $G_1$ -фазі цикліни D типу зв'язуються з декількома різними cdks, включаючи cdk2, cdk4, cdk5 і cdk6, але частіше, пов'язані з cdk4 і cdk6. Вважається, що цикліни D-типу діють як сенсори чинників росту, які зв'язують хід клітинного циклу з сигналами ззовні. Комплекси циклін E-cdk2 з'являються в клітинному циклі ссавців після комплексів циклін-cdk D-типу. Синтез цикліну E строго регулюється і відбувається на пізній  $G_1$  і ранній S фазі. Комплекс циклін E-cdk2 є істотним для клітини для початку реплікації ДНК.

Цикліни  $G_1$ , циклін D і циклін E, є тимчасово продукованими білками, з періодом напіврозпаду біля 20 хвилин. Передбачається, що короткий період напіврозпаду виникає через PEST-послідовність в C-кінцевих областях цих білків, розпад яких, схоже, опосередковується шляхом убівітинування.

Цикліни  $G_2$ , циклін A і циклін B, стабільні протягом всієї інтерфази і специфічно руйнуються при мітозі шляхом убівітинування. Мабуть, як циклін A, так і циклін B2 розпадаються тільки коли знаходяться в комплексі зі своїм партнером cdk [циклін A-cdk 2 і циклін A/B-cdk1 (cdk 2)]. Однак, розпад цикліну B1 пов'язаний з цілісністю мітотичних апаратів в кінці метафази. Якщо веретено неправильно зібране або неправильно вистроєні хромосоми, то розпад цикліну B1 не допускається.

Білок ретинобластоми (Rb), 105 кДа ядерний фосфопротеїн, є субстратом комплексів циклін-cdk для cdks-2,4 і 6 в фазі  $G_1$  і використовується як один з основних регулювальників контрольних точок в клітинному циклі за допомогою проведення в строго певному порядку фосфоритування і дефосфорилювання. В  $G_0/G_1$ , Rb знаходиться в гіпофосфорилованому стані.

Коли клітина переходить в пізню  $G_1$ , Rb стає гіперфосфорилованим за рахунок комплексів D-цикліну, що інактивує Rb і переводить клітину в S фазу, приводячи до розвитку клітинного циклу і розподілу клітини. Цей стан гіперфосфорилювання зберігається в  $G_2$ . Під час пізньої M фази Rb дефосфорилюють, тим самим повертаючи до гіпофосфорилованого стану. Фосфорилювання білка Rb змінює його зв'язуючі характеристики; в гіперфосфорилованому стані Rb зв'язується зі специфічними чинниками транскрипції і викликає секвестрацію специфічних чинників транскрипції, таких як E2F, скріплення яких перешкоджає виходу з фази  $G_1$ . Як тільки cdks гіперфосфорилюють Rb, чинники транскрипції вивільняються, і вони можуть потім активувати транскрипцію генів, потрібну для розвитку S фази, наприклад, тимідинкінази, тус, туб, дигідрофолатредуктази і ДНК-полімерази- $\alpha$ .

Локалізація комплексів циклін-CDK також наводить на думку про роль, яку кожний з комплексів грає в ході процесу. Ядерні цикліни A і E зв'язуються з p107 і p130, ймовірно тому, що вони присутні в ядрі. Циклін B1 ссавців нагромаджується в цитоплазмі в фазі  $G_2$  і переміщається в ядро на початку мітозу. Циклін B зв'язується з пристроями веретена, зокрема з верхівкою веретена, і вважається, що циклін B-cdc2-кіназа може бути залучений до формування веретена через фосфорилюючі компоненти мітотичного апарату. Додатково циклін B1 є частиною механізму зворотного зв'язку, що забезпечує правильне збирання мітотичного апарату метафази. Циклін B2 людини майже виключно пов'язаний з компартаментом мембран, і зокрема, включений в розбирання апарату Гольджі, коли клітини вступають в мітоз.

Cdc2-циклін В-кіназа є ключовим мітотичним чинником, який, мабуть, є високо консервативними, і, як передбачається, залучений до переходів клітинного циклу в всіх еукаріотичних клітинах. Гістон H1 є субстратом для cdc2-цикліну В; гістон H1 є селективно фосфорилуваним на специфічних ділянках в мітозі, що вважається важливим для конденсації хроматину. Комплекс cdc2-циклін В також фосфорилує ламіни, що зумовлює руйнування ядерної оболонки. Ядерна оболонка складається з полімеру підгрупи ламіну, який гіперфосфорилується при мітозі, і це фосфорилування зумовлює їх руйнування. Ламіни є частиною проміжного волокна сімейства протеїнів, і cdc2-циклін В фосфорилує субпопуляцію ділянок, фосфорилуваних при мітозі на цитоплазматичних проміжних волокнистих субодиницях, віментин і дезмін. Таким чином, комплекс cdc2-циклін В залучений до перетворення структури клітини при мітозі.

Крім того, cdc2-циклін В залучений до перетворення мікроволокон через фосфорилування не-м'язового калдесмону, 83 кДа білка, які зв'язуються з актином і кальмодуліном, і інгібує активність актоміозин-АТФази. При мітозі калдесмон фосфорилується cdc2-цикліном В, що знижує його спорідненість до актину і примушує його дисоціювати з волокон.

Cdc2-циклін В залучається до регуляції волокон актоміозину шляхом фосфоритування міозину в кільці, що скорочується, яке ділить клітину надвоє (цитокінез). У метафазі регуляторний невеликий ланцюг (MLC) міозину II фосфорилується за двома основними ділянками на N-кінцях. Фосфорилуваний одного разу міозин оберігається від взаємодії з актином. На анафазі ці дві ділянки дефосфорилуються.

Cdc2-циклін В також грає роль в перетворенні компартмента мембран при мітозі. Наприклад, cdc2-циклін В фосфорилує rab1Ap і rab4p. Коли rab4p фосфорилується cdc2-цикліном В, він дисоціює з компартментом мембран.

При мітозі, більшість форм транскрипції є інгібованими. Знову cdc2-циклін В грає роль в інгібуванні транскрипції, опосередкованої рої III, фосфорилуючи TFIIIB. З урахуванням того, що транскрипція, опосередкована рої I, рої II і рої III має деякі загальні чинники, такі як TATA-скріплення білка (TBA), ймовірно, що cdc2-циклін В залучений у всі форми регуляції за типом негативного зв'язку транскрипції при мітозі.

З урахуванням важливості комплексів циклін, cdk в пусковому механізмі циклу розподілу клітини, робляться висновки про їх тісний зв'язок з регуляторними механізмами. Після їх первинного відкриття було показано, що цикліни і cdkс взаємодіють з іншими чинниками транскрипції і білками, залученими до широкого ряду метаболічних шляхів клітини. Cdk7 був ідентифікований як компонент в чиннику транскрипції ІІН (TFIIH), який містить кіназу активності С-кінцевого домену (CTD) РНК полімерази ІІ. Пізніше було також встановлено, що cdk8, що є партнером цикліну С, фосфорилує CTD РНК полімерази ІІ, але, мабуть, не виявляє САК-активності. Таким чином зрозуміло, що cdkс беруть участь в широкому ряді клітинних функцій в доповнення до регулювання клітинного циклу. CDK-інгібіторні білки (CDIs) є короткими протеїнами, які зв'язують і інактивують специфічні комплекси циклін-CDK або мономерні CDKs. Ці інгібітори можуть бути згруповані в два сімейства на основі послідовності і функціональної схожості. Сімейство INK4 включає p15<sup>INK4B</sup>, p16<sup>INK4</sup>, p18 і p19, які специфічно зв'язують cdk4 і cdk6. p16<sup>INK4</sup> і p15<sup>INK4B</sup> містять чотири анкіринових повтори і, в доповнення до гомології, що відображає обмін, кодується сусідніми генами на 9p12 локусі.

Високі клітинні рівні p16 закінчуються інактивацією cdk4, оскільки p16 зв'язує комплекси циклін D-cdk4 і циклін D-cdk6. Ген для p16<sup>INK4</sup> (MTS1) розпізнається як потенційний пухлинний супресорний ген, оскільки він є реаранжованим, видаленим або мутованим у великому числі пухлинних ліній клітин, і в деяких первинних пухлинах. Наприклад, в дослідженні спадкової меланоми, біла половина сімей мають патогенні мутації в p16<sup>INK4</sup> гені. Rb є репресором p16<sup>INK4</sup>. Інактивація клітинного Rb, або шляхом мутацій, або вірусними антигенами, співвідноситься з підвищеними рівнями p16<sup>INK4</sup>. P16<sup>INK4</sup>, p15<sup>INK4B</sup> і p18 пригнічує скріплення цикліну D з cdk4 і cdk6.

Другим сімейством CDIs є Kip/Cip сімейство, яке включає p21<sup>Cip1</sup> WAF-1, p27<sup>Kip1</sup> і p57<sup>Kip2</sup>, p27<sup>Kip1</sup> присутній в проліферуючих клітинах в латентній або замаскованій формі. При стимуляції, p27<sup>Kip1</sup> демаскуваний і зв'язує, і інгібує комплекси циклін-COK4/6. Сімейство Kip/Cip протеїнів має чітку гомологію в N-закінченні, області зв'язуючій комплекси циклін-cdk. Протеїни сімейства Kip/Cip переважно зв'язують і інгібують комплекси циклін-cdk, залучені до комплексів G<sub>1</sub> і S фази, крім їх залучення до M фази.

P21 (також відомий як WAF1, Cip1 і Sdi1) ідується p53 і утворює потрійний комплекс з ядерним антигеном (PCNA) клітини, що ділиться субодиницею ДНК-полімерази δ в деяких комплексах циклін-CDOK2, що включає цикліни A, D1 і E. Експресія p21<sup>WAF-1</sup> клітин, які ростуть, знаходяться в стані спокою, які деградує, співвідноситься з роллю негативного регулятора вступу в S фазу. P21<sup>WAF-1</sup> мРНК активується, коли клітини стають такими, що деградує або, що покояться, і після сировоточної стимуляції клітин, що покояться, і зростає, коли клітини вступають в S фазу. p21 інактивує комплекси циклін E-cdk2, циклін A-cdk2, і цикліни D1-, D2- і D3-cdk4.

Генетичний аналіз численних людських пухлин показує диспропорційну кількість змінених протеїнів клітинного циклу, і, вважається, що саме ця аберація служить причиною аномального клітинного циклу. Наприклад, циклін D1 є bcl-1/PRAD1 протоонкогеном, який або надто виявляється, або дерегулюється в різноманітних людських новоутвореннях. Циклін D1/CCND1 гену, локалізований в хромосомі 12q13, ампліфікується в ряді пухлин, в основному в пухлинах молочних залоз і недрібноклітинній легеневої карциномі. Це співвідноситься з тим спостереженням, що надпродукція цикліну D1 є звичайним слідством в новоутвореннях зі специфічним 12q13 ампліконом. Ген для p16 перегрупується, віддаляється або мутується в великій кількості пухлинних клітинних ліній, і в деяких первинних пухлинах. Мутації в cdk4, особливо Arg24Cys мутація, ідентифіковані в двох спадково непов'язаних сімействах меланоми. Ця мутація була виявлена у 11 з 11 пацієнтів уражених меланою, у 2 з 17 не уражених і у 0 з 5 що перебувають в шлюбі (Zuo, L., et al. Nature Genetics 12 1996:97-99). Ця мутація має специфічний ефект в p17<sup>INK4a</sup> зв'язуючій області cdk4, але не впливає на здатність зв'язувати циклін D і формувати функціональну кіназу. Внаслідок цієї мутації комплекс циклін D/cdk4 чинить опір нормальному фізіологічному інгібуванню зі сторони p16<sup>INK4a</sup>. Інші дослідження продемонстрували, що приблизно у половини родичів з родинними меланомами з'являються ознаки зчеплення з областю хромосоми 9p21, яка містить ген p16<sup>INK4a</sup>. Типи ідентифікованих p16<sup>INK4a</sup> мутацій

включають абсурдну мутацію, сплайсовану донорську мутацію, неідентифіковану мутацію, яка перешкоджає транскрипції p16<sup>INK4a</sup> і 3 безглузді мутації, які неможливо зв'язати з cdk4 або cdk6. Надпродукція cdk4, як результат генної ампліфікації, ідентифікована при вивченні 32 ліній гліомних клітин (He, J., et al., Cancer Res. 54:5804-5807, 1994). Ця зміна спостерігалася в десяти випадках з непошкодженими p16 генами. Генетичний аналіз ліній гліомних клітин показує, що 24 з 32 ліній гліомних клітин мають одну з двох альтернативних генетичних змін, кожна з яких показує, що збільшення активності cdk4 кінази важливе для розвитку гліальних пухлин. Cdk4 карти для довгого плеча хромосоми 12 знайдені надпродукованими в деяких пухлинах за причиною їх ампліфікації, як компоненту амплікону, яка включає інші релевантні гени, такі як SAS і MDM2. Всі вищеперелічені стани приводять до активації cdk4. Також повідомляється про надпродукування циклінів B1 і E в лейкоемічних і чистих пухлинних клітинних лініях, рівно як і змінених структурах цикліну E в пухлинах молочних залоз.

Клітинна гіперпроліферація відбувається в ряді хворобливих станів. Найбільш широко поширеними захворюваннями є неоплазми, які звичайно називаються відповідно першоджерелу гіперпроліферативної тканиною. Неоплазми визначають як новоутворення тваринної або рослинної тканини, які більш або менш схожі на тканину, з якої вони виникають, але не виконують фізіологічну функцію, і за характером є доброякісними, потенційно злоякісними або злоякісними. Неоплазми виникають внаслідок втрати нормального регулювання, що приводить до росту, що неконтролюється. Клітини новоутворення можуть не мати диференціювання і можуть придбати здатність вражати окремі тканини і метастазувати. Неоплазми можуть розвиватися в будь-якому типі тканини будь-якого органу і в будь-якому віці. Поширеність неоплазм і відсоток смертності звичайно зростають з віком, так деякі неоплазми мають пік поширеності у віці від 60 до 80 років (наприклад, простати, шлунку і товстої кишки). Проте, інші неоплазми мають пік поширеності у віці від народження до 10 років (наприклад, гострий лімфобластичний лейкоз). Їжа, вплив канцерогенів, особливо куріння тютюну, і спадкова схильність також впливають на поширеність окремих новоутворень.

Неопластичні клітини відрізняються від нормальних клітин за рядом важливих аспектів, що включають втрату диференціювання, підвищену інвазивність і знижену чутливість до ліків. Іншою важливою відмінністю є ріст клітин, що неконтролюється, який вважається результатом втрати нормальних механізмів клітинного регулювання, через що клітини або деактивуються, йдуть за обхідним шляхом, або інакше не беруться до уваги, дозволяючи неопластичним клітинам розростатися, не рахуючись з нормальним механізмом регулювання.

Неоплазма має аномальну масу тканини, ріст якої перевищує і некоординується з ростом нормальної тканини, і продовжує зберігатися таким же надмірним після припинення дії стимулу, що спричинив зміну.

Неоплазми класифікуються як доброякісні або злоякісні. Доброякісні неоплазми виявляють повільний, локалізований ріст, який звичайно обмежений завдяки їх інкапсуляції фіброзними капсулами з'єднувальної тканини. Тоді як доброякісні неоплазми рідко викликають загибель організму, неліковані злоякісні неоплазми приводять до високої ймовірності загибелі організму. Злоякісні неоплазми звичайно не капсуловані і, як правило, мають високу швидкість росту. Злоякісні неоплазми часто вражають сусідні тканини і судини і розповсюджуються на віддалені ділянки тіла. Злоякісні неоплазми звичайно називаються "раком" або "пухлиною"; останній термін означає "набухання".

Мієлопроліферативні розлади є групою порушень, що характеризуються аномальним розростанням однієї або більше гемопоетичних ліній клітин або елементів з'єднувальної тканини. Чотири порушення звичайно включаються в мієлопроліферативні розлади: істинна поліцитемія (еритремія, хвороба Вакеза), мієлофіброз (ідіопатична мієлоїдна метаплазія), хронічний мієлогенозний лейкоз і первинний (есенціальний) тромбоцитоз. Гострий лейкоз, особливо еритролейкоз, і нічна пароксизмальна гемоглобінурія також класифікуються як мієлопроліферативні розлади. Кожне з цих захворювань ідентифікується за переважаючою особливістю або розміром проліферації. Було показано, що незважаючи на результати проліферації різних клітин, кожна з них викликається виникненням клональної проліферації на рівні плюрипотенціальної стовбурової клітини, що приводить до різних мір аномальної проліферації еритроїдного, мієлоїдного і мегакариоцитного попередників в кістковому мозку. Всі мієлопроліферативні захворювання мають тенденцію закінчуватися гострим лейкозом.

Лейкоз є злоякісними неоплазмами кроветворних тканин. Щонайменше два віруси асоціюються з виникненням лейкозу у людини. Epstein-Barr вірус пов'язаний з лімфомою Беркіта, а людський Т-клітинний лімфотропний вірус, званий також вірусом людського гострого лейкозу/лімфоми (HTLV-1), пов'язаний також з деяким Т-клітинним лейкозом і лімфомами. Вплив, особливо тривалий вплив з боку хімічних засобів, таких як бензол і деякі протипухлинні засоби, або з боку іонізуючого випромінювання, генетична схильність (наприклад, синдром Дауна) і деякі спадкові порушення (наприклад, анемія Фанконі) виражаються в схильності до лейкозу.

Мабуть, розвиток лейкозу протікає через окремий клітинний цикл з двох або більше стадій с подальшою проліферацією і клональною експансією. У цей час лейкоз класифікується за клітинною зрілістю; гострий лейкоз є домінантно недиференційованими популяціями клітин, а хронічний лейкоз є більш зрілими формами клітин. Гострий лейкоз додатково ділиться на лімфобластичний (ALL, відомий також як гострий лімфотичний лейкоз) і мієлоїдний (-AML, відомий також як гострий мієлоцитарний, мієлогенний, мієлобластичний, мієломонобластичний) типи. Вони можуть бути додатково класифіковані за морфологічною і цитохімічною ознакою згідно з Франко-Американо-Британською (FAB) класифікацією або за типом і мірою диференціації. Хронічний лейкоз класифікується або як лімфоцитарні (CLL), або як мієлоцитарні (CML). CLL характеризується появою зрілих лімфоцитів у крові, кістковому мозку і лімфоїдних органів. CML характеризується появою гранулоцитарних клітин на всіх стадіях диференціації в крові, кістковому мозку, печінці, селезінці і інших органах.

Мієлодиспластичний синдром (MDS) характеризується як клональний проліферативний розлад, при якому аномальний або підвищений вміст паренхіматозних клітин в тканині кісткового мозку пов'язаний з анемією і дисмієлопоєзом. Кроветворні клітини, які можуть розростатися, включають еритроїдні, мієлоїдні і мегакариоцитні форми. MDS є порівняно новим визначенням групи порушень, відомих як пререйкоз, анемія, що не піддається лікуванню, Ph-хромосома-негативний хронічний мієлоцитарний лейкоз, хронічний

мієломоніцитарний лейкоз і ідіопатична мієлоїдна метаблазія. FAB система дає додаткову класифікацію мієлофіброзу.

Лімфоми є неоднорідною групою неоплазмів, виникаючих в ретикулоендотеліальній і лімфатичній системах. Основними типами лімфом є хвороба Ходжкіна (лімфогранулематоз) і лімфома не-Ходжкіна, так само як малорозповсюджена лімфома Беркіта і грибоподібний мікоз. Хвороба Ходжкіна є хронічним захворюванням з лімфоретикулярною проліферацією невстановленої причини, яке може бути присутнім в локалізованій або дисемінованій формі і додатково класифікується за чотирма гістопатологічним профілями. Лімфоми не-Ходжкіна є неоднорідною групою захворювань, що перебувають в проліферації новоутворень з лімфоїдних клітин, які звичайно дисемінують через тіло. Колишні терміни, лімфосаркома і ретикулоклітинна саркома, замінюються в цей час термінами, які відображають природу клітини і біологію захворювання. Класифікація Рапопорта заснована на гістопатології; на мірі диференціації пухлини і на тому, чи є характер росту дифузним або вузликовим. Класифікація Лукекса і Колінза заснована на походженні клітини, а саме, чи є Т-лімфоцит або В-клітина повторною, гістоцитарною (або моноцитарною) походження або, що не піддається класифікації. Міжнародний перелік формулювань, що використовуються Національного Інституту, Карцином класифікує лімфоми не-Ходжкіна, використовуючи вищезгадані класифікації.

Лімфома Беркітта є лімфомою строго недиференційованих В-клітин, яка має тенденцію залучати ділянки інші, чим лімфовузли і ретикулоендотеліальна система. Лімфома Беркітта, на відміну від інших лімфом, має специфічний географічний розподіл, який припускає переносчиком інфекції неідентифіковану комаху і інфекційний збудник. Дані вказують на герпес як вірус Epstein-Barr.

Грибоподібний мікоз є хронічною лімфомою Т-лімфоцитів, що рідко зустрічається, яка вражає шкіру і іноді внутрішні органи.

Дискразії плазматичних клітин (PCDs) або моноклональна гамопатія, є порушеннями, що характеризуються диспропорційною проліферацією одного клону клітин, звичайно зайнятих в імуноглобуліновому (Ig) синтезі, і наявністю структурно або електрофоретично гомогенних IG або поліпептидної субодиниці в сироватці або сечі. Порушення можуть бути спочатку безсимптомними відносно прогресуючих, явних новоутворень (наприклад, множинної мієломи). Порушення приводять до диспропорційованої проліферації одного клону, продукую чого специфічний Ig: IgG, IgM, IgA, IgD, IgE.

Множинна мієлома, відома також як мієлома плазми клітин або мієломатоз, є прогресуючим неопластичним захворюванням, що характеризується плазмоцитозом кісткового мозку і надпродукуванням інтактного моноклонального Ig (IgG, IgA, IgD або IgE) або білка Бенс-Джонса, що є вільними моноклональними к або λ легкими ланцюгами. Дифузний остеопороз або дискретні остеолітичні виразки виникають внаслідок заповнення чинника поширення плазмацитом або активуючого остеокласти чинника, що виділяється злоскісними плазматичними клітинами.

Макроглобулінемія або первинна макроглобулінемія, або макроглобулінемія Вальденстрема, є дискразією плазматичної клітини, що стосується В-клітини, які звичайно синтезують і виділяють IgM. Макроглобулінемія відрізняється від мієломи або інших PCDs і схожа з лімфоматозним захворюванням. У багатьох пацієнтів спостерігаються симптоми підвищеної в'язкості крові, стомлення, слабості, кровотечі шкірні і слизової оболонки і так далі.

Захворювання важких ланцюгів є дискразіями неопластичного плазмациту, що характеризуються надпродукуванням гомогенних γ, α, μ, і δ Ig важких ланцюгів. Ці порушення виражаються в неповноцінних моноклональних Igs. Клінічна картина більш схожа на лімфому, чим на множинну мієлomu.

Гіперспленізм є синдромом, при якому циркулююча цитопенія пов'язана зі спленомегалією. Лікування пацієнтів з гіперспленізмом вимагає терапії для захворювання, а не спленектомії (видалення селезінки). Лімфопроліферативне і мієлопроліферативне захворювання є однією з причин (але не єдиною) гіперспленізму. Мієлопроліферативні захворювання, що викликають гіперспленізм, включають істинну поліцітемію, мієлофіброз з мієлоїдною метаблазією, хронічний мієлогенозний лейкоз і есенціальний тромбоцитоз. Хронічний лімфоцитарний лейкоз і лімфоми (включаючи хворобу Ходжкіна) є специфічними лімфопроліферативними захворюваннями, які можуть викликати гіперспленізм.

Легенева тканина служить місцезнаходженням як доброякісної, так і злоскісної первинних пухлин, а також місцезнаходженням метастазів ракових пухлин багатьох інших органів і тканин. Куріння цигарок викликає переважний відсоток раку легень, понад дев'яносто-дев'яносто дев'яти відсотків у чоловіків і сімдесят-сімдесят дев'яти відсотків у жінок. Вплив з боку пов'язаних з професійною діяльністю засобів, таких як азбест, радіація, миш'як, хромат, нікель, хлорметиллові ефіри, отруйний газ і викиди коксової печі також викликає рак легень. Найбільш загальними типами раку легень є карциноми лускатої клітини, дрібної і великої клітини і аденокарциноми.

Порядку дев'яносто п'яти відсотків ракових пухлин шлунку складають карциноми; менш загальними є лімфоми і лейоміосаркоми. Ракові пухлини шлунку класифікуються за макроскопічною картиною; виступаючі, пенетруючі (проникаючі всередину) (пухлина має різкий, добре окреслений кордон і може бути виявленою) і розмазані або змішані, з характеристиками двох інших типів.

Злоскісні пухлини підшлункової залози можуть бути зовнішньосекреторними пухлинами, які в більшості є аденокарциномами, виникаючими швидше з клітин протоку, чим з ацинозних клітин, або ендокринними пухлинами, що включають інсуліному. Продукуючі гастрин панкреатичні пухлини, що включають клітини не-β-типу, або в перегородці дванадцятипалої кишки, можуть служити причиною синдрому Золінгера-Елісона, синдрому, відміченого гіпергастринемією. Іноді інші ендокринні аномальності, особливо парашитовидної залози або гіпофізу і надниркової залози спричиняють пльоригландулярне порушення, відоме як множинна ендокринна неоплазія (MEN). Пухлини не-β-острівкових клітин можуть викликати синдром Вінома, відмінний тривалою абсолютною рідкою діареєю.

Неоплазми кишечника включають пухлини тонкої кишки, пухлини товстої кишки і ракову пухлину товстої і прямої кишки. Доброякісні пухлини тонкої кишки можуть виникати з новоутворень порожньої і клубової кишки, що включають лейоміоми, ліпоми, нейрофіброми і фіброми. Злоскісні пухлини тонкої кишки, такі як

аденокарциноми, зустрічаються рідко і звичайно виникають в проксимальній порожній кишці. Пацієнти з хворобою Крона тонкої кишки більш схильні до таких аденокарцином, чим пацієнти з хворобою Крона ободової кишки. У пацієнтів з хворобою Крона пухлини схильні з'являтися дистально в обидві частини запалених петлях кишечника. Карциноїдні пухлини звичайно виникають в тонкій кишці, особливо в клубовій кишці, і приблизно в половині випадків, існують множинні пухлини. Саркома Калози, яка часто виникає у реципієнтів, що зазнавали трансплантації і хворих СНІДом, приблизно в половині випадків вражає шлунково-кишковий тракт. Виразки можуть виникати в будь-якому місці шлунково-кишкового тракту, але звичайно знаходяться в шлунку, тонкій кишці або в дистальному відділі ободової кишки.

Новоутворення товстого кишечника включають поліпи ободової і прямої кишки. Поліпи являють собою конгломерат тканин, які випинаються з стінки і що випинаються в просвіт кишки. Поліпи класифіковані на основі їх гістології, як трубчасті аденоми, трубчасто-ворсинчасті аденоми, ворсинчасті аденоми, гіперпластичні поліпи, хамартоми, ювенільні поліпи, поліпоїдні карциноми, псевдополіпи, ліпоми, лейоміоми і навіть рідкі пухлини.

Злоякісні пухлини також можуть виникати в задньому проході. Це епідермоїдні (сквамозні клітини) карциноми заднього проходу, що складають від трьох до п'яти відсотків випадків ректального і анального раку.

За підрахунками, в західних країнах, рак товстого і прямого кишечника знаходиться на другому місці після раку легень, з все більшою кількістю випадків з кожним роком. У США біля 75 000 людей загинуло від цих пухлин в 1989; біля 70% пухлин спостерігалось в прямій і сигмовидній кишці, і 95% з них - аденокарциноми.

Неоплазми в печінці включають доброякісні, які широко поширені, але часто не виявляються, і злоякісні пухлини. Печінково-клітинна аденома є найбільш важливою доброякісною пухлиною печінки. Безсимптомні невеликі гемангіоми спостерігаються в одному - п'яти відсотках випадків у дорослих пацієнтів. Аденома жовчних протоків і інші мезенхімні неоплазми так само спостерігаються, але відносно рідше. Злоякісні неоплазми печінки - найбільш поширена форма печінкових пухлин, і печінка є найбільш поширеним місцем метастазів з кров'яного току, особливо з первинних пухлин легень, молочних залоз, товстого кишечника, підшлункової залози і шлунку. Поширення гепатоцелюлярної карциноми пов'язане з вірусом хронічного гепатиту В в центральній частині Африки і Південно-східній Азії. У Північній Америці, Європі і інших областях низького поширення, більшість пацієнтів мають прихований цироз. Фіброламелярна карцинома є віддаленим варіантом печінково-клітинної карциноми з характерною морфологією злоякісних гепатоцитів, включених в мережу пластинчастої волокнистої тканини. Фіброламелярна карцинома особливо часто вражає молодь і не пов'язана з попередніми цирозами, хронічним інфекційним вірусним гепатитом В і іншими чинниками ризику. Інші первинні злоякісні пухлини печінки включають карциному жовчних шляхів (пухлина розростається з внутрішньопечінкового жовчного епітелію), гепатобластоми (яка є найбільш поширеною пухлиною у немовлят) і ангіосаркому (яка пов'язана з індустріальним впливом вінілхлориду). Лейкоз і спадкові захворювання можуть стосуватися тканини печінки, що вважається результатом інфільтрації аномальними клітинами.

Синдром Множинної Ендокринної Неоплазії (MEN) група різних генетичних спадкових захворювань, включаючи аденоматозну гіперплазію і формування злоякісних пухлин в різних ендокринних залозах. Ідентифіковано три різних синдроми. Тип I (MEN-I) характеризується пухлинами білящитоподібних залоз, острівців підшлункової залози і гіпофізу. Тип II (MEN-II) характеризується медулярною карциномою щитовидної залози, феохромоцитомою і гіперфункцією паращитоподібних залоз. Тип III (MEN-III) характеризується множинним нейрофіброматозом слизової оболонки, модулярною карциномою щитовидної залози і феохромоцитомою.

Карциноїдний синдром звичайно зумовлений внутрішніми метастатичними карциноїдами пухлинами, які виділяють надмірну кількість вазоактивних речовин, включаючи сератонін, брадикінін, гістамін, простагландини і поліпептидні гормони. Патологічний рівень цих речовин є причиною безлічі симптомів, часто епізодично покращує шкіру, ціанозу, абдомінальних колик, діареї і виразки серцевих клапанів.

Неоплазми кісток і суглобів можуть бути доброякісними і злоякісними. Доброякісні пухлини кісток включають остеохондроми (кістково-хрящовий екзостоз), який в більшості випадків є доброякісною пухлиною у дітей у віці від 10 до 20 років, доброякісні хондроми (що локалізуються всередині кістки), які спостерігаються в більшості випадків у дітей і молоді у віці від 10 до 30 років, хондробластоми (що розростається в епіфізі), що рідко зустрічається, але в більшості випадків у дітей у віці від 10 до 20 років, хондроміксоефіброми, кісткові остеомы, гігантоклітинні пухлини і фіброматозні пошкодження. Первинні злоякісні пухлини кістки включають остеогенну саркому (остеосаркому), що є другою за поширеністю первинною пухлиною кістки, фібросаркоми, злоякісну фіброзну гістіоцитому, хондросаркоми, мезенхімальну хондросаркому, пухлину Юїнга (саркому Юїнга), злоякісну лімфому кістки, множинну мієлому і злоякісну гігантоклітинну пухлину.

Первинні пухлини інших тканин можуть метастазувати в кісткову тканину. Найбільш поширені карциноми, виникаючи в грудях, легенях, простаті, нирках і щитоподібній залозі.

Неоплазми центральної нервової системи (ЦНС) звичайно класифікуються в залежності від органу. Первинні внутрішньочерепні неоплазми поділяються на шість класів: пухлини голови (1), (2) менингеальні, (3) краніальних нервів, (4) нейроглиї і епендими, (5) гіпофізу або шишкоподібної залози і (6) природженого походження. Черепні неоплазми включають остеому, гемангіому, гранулему, ксантому і деформуючий остоз. Менингеальні неоплазми включають менінгіому, саркому і гломатоз. Пухлини краніальних нервів включають гліому оптичного нерву, невриному від 8го до 5го краніальних нервів. Неоплазми нейроглиї включають гліоми і епендиміоми. Неоплазми гіпофізу або шишкоподібної залози включають аденому гіпофізу і пінеаломи. Неоплазми природженого походження включають краніофарингіому, хардому, герміному, тератому, дермоїдну кісту, агіому і гемангіобластоми. Неоплазми спинного мозку, що здавлюють спинний мозок або його корінці, утворюються з паренхіми хорди, корінців, мозкових оболонок або хребців. Первинні неоплазми спинного мозку менш поширені, ніж внутрішньочерепні пухлини. Метастатичні пошкодження зустрічаються і можуть виникати з карциноми легень, грудей, простати, нирок, щитовидної залози або лімфоми.

Неоплазми органів мочеполової системи спостерігаються в будь-якому віці у обох осіб, різної статі; однак

підраховано, що біля 30% пухлин спостерігається у чоловіків і 4% у жінок. Аденокарцинома простати спостерігалася у значної кількості чоловіків старших за 50, уражених злоякісною пухлиною.

Аденокарцинома простати, мабуть, гормонально залежна і ця патологія є типово залозною. Карцинома нирок, аденокарцинома складає тільки від одного до двох відсотків пухлин у дорослих, але більшість щільних пухлин нирок є злоякісними. Пухлини Вільмса, ембріональна аденоміосаркома нирок, спостерігаються внутрішньоутробно і часто не діагностуються протягом декількох років. Неоплазми ниркоподібних лоханок і уретри гістологічно схожі. Неоплазми сечового пузиря можуть бути індуковані відомими сечовими канцерогенами, такими як анілінові барвники, і в більшості випадків є перехідноклітинною карциномою, рідше сквамозноклітинною карциномою. Рідше за неоплазми мочостатевого органу включають карциному уретри і пеніса. Новоутворення яєчок в більшості випадків включають тверді злоякісні пухлини у чоловіків молодших за 30. Більшість злоякісних тестикулярних пухлин виникає з примордіальних зародкових клітин і класифікуються згідно із залученими типами клітин.

Рак грудей - пухлина у жінок, що найчастіше зустрічається. У США сукупний ризик розвитку раку грудей біля 10% для жінок різного віку, але смертність від цього захворювання складає біля 3,6%. Однак ризик зростає з віком, якщо обтяжена спадковість, під впливом радіації, і навіть дієта збільшує ризик.

Рак грудей прийнято розділяти на типи за естроген- і прогестерон-рецепторним аналізами. Біля двох відсотків пацієнток мало естроген-рецепторно позитивний (ER+) рак грудей. Передбачається, що прогестерон-позитивні пухлини мають функціональну естрогенні рецептори, а присутність обох рецепторів різко підвищує ймовірність схильності до реакції на ендокринне лікування, в порівнянні з присутністю тільки одного рецептора. Гормональна терапія, особливо тамоксифен, переважна для естроген-рецепторно позитивних пухлин. Естрогени і андрогени також ефективніші, чим інші форми гормональної терапії, але менш переважні, завдяки побічним ефектам, що викликаються більш високими рівнями цих гормонів. Рак грудей може метастазувати у безліч інших органів тіла, але найбільш поширені місця метастазів це легені, печінка, кістки, лімфатичні вузли і шкіра.

Часткова внутрішньоепітеліальна карцинома (LCIS) або часткова неоплазма найчастіше виявляються у жінок в передклімактеричному періоді. Протокова внутрішньоепітеліальна карцинома (DCIS) у жінок спостерігається як в піредклімактеричному, так і в постклімактеричному періоді. DCIS формує пальповану масу. LCIS і DCIS складають біля 90% від всіх пухлин грудей. Форми, що рідше зустрічаються, модулярні і тубулярні виразки, мають трохи кращий прогноз.

З гінекологічних неоплазм найчастіше зустрічаються ендометріальні карциноми, що займають четверте місце за частотою, після пухлин грудей, пухлин товстого і прямого кишечника і пухлин легень у жінок. Карциноми ендометрію характеризуються клінічними стадіями, що розвиваються від внутрішньоепітеліальної, стадії 0, до метастазування до віддалених органів на стадії IVB. Типово карцинома ендометрію продукує естроген і рекомендується хірургічне втручання і прогестерон-терапія.

Пухлини яєчників складають біля 18% від всіх гінекологічних новоутворень. Біля 80% злоякісних пухлин яєчників виникають з овариального епітелію і класифікуються згідно їх гістології. Пухлини також можуть утворюватися із зародкових клітин або строми.

Овариальна карцинома складає біля 3-4% від всіх гінекологічних неоплазм. Овариальна карцинома звичайно спостерігається після менопаузи, і біля 90% складає сквамозноклітинна карцинома. Біля 4% складає базальноклітинна карцинома, і інше складають, інтраепітеліальна карцинома, аденокарцинома Бартолінових залоз, фібросаркома і меланома.

Вагінальна карцинома складає біля 1% від гінекологічних злоякісних пухлин з піком поширення у віці приблизно від 45 до 65 років. Біля 95% від всіх вагінальних карцином складає сквамозноклітинна карцинома. Первинна карцинома фалопієвих труб зустрічається рідше і типово розповсюджується прямо або за током лімфатичних судин.

Трофобластичні захворювання або неоплазми трофобластичного походження можуть слідувати за внутрішньо- або позаматковою вагітністю. Дегенеративна вагітність виражається в хоріонаденомі, біля 80% якої є доброякісною.

Неоплазми можуть виникати в слуховому каналі і вражати слух. Виникають також церуміноми, типове злоякісне пошкодження, що виявляється гістологічно доброякісно і що виліковується хірургічним видаленням. Базально-клітинна і сквамозноклітинна карциноми часто розвиваються на зовнішньому вусі, як результат регулярного сонячного опромінення і також звичайно лікуються хірургічним видаленням. Середнє вухо може бути місцем сквамозноклітинної карциноми. Нехромафінні параангіоми можуть виникати на скроневій кістці.

Злоякісна пухлина, що найчастіше зустрічається в носі і біляносових пазухах -сквамозноклітинна карцинома; рідше зустрічається аденоїдна кіста і мукоепідермоїдна карцинома, злоякісні змішані пухлини, аденокарциноми, лімфоми, фібросаркоми, остеосаркоми, хондросаркоми і крейданоми.

Сквамозноклітинна карцинома носоглотки найчастіше спостерігається в дитячому і молодому віці.

Злоякісні пухлини верхнього респіраторного тракту, що часто зустрічаються -сквамозноклітинні карциноми мигдалині і гортані. Найчастіше зустрічаються у чоловіків і пов'язані з тютюнокурінням і вживанням алкоголю; біля 85% пацієнтів з раком голови і шиї мають в історії вживання алкоголю і тютюну.

У області голови і шиї біля 90% пухлин складає сквамозноклітинна (епідермоїдна) карцинома. Меланома, лімхома і саркома відносно рідкі форми первинних пухлин голови і шиї. Пухлини голови і шиї класифікуються згідно з розміром і місцем виразки первинної неоплазми; кількості і розміру метастазів в цервікальні лімфатичні вузли; і наявності видалених метастазів.

Офтальмологічні пухлини можуть виникати на шкірі повік і можуть бути доброякісними і злоякісними. Звичайно доброякісні неоплазми являють собою плоску ксантому, яка формує жовто-білі плоскі плями з підшкірного жирового матеріалу. Базально-клітинна карцинома зустрічається найчастіше, лікується звичайним хірургічним видаленням або радіаційною терапією. Інші злоякісні пухлини, що рідше зустрічаються - сквамозноклітинні або карциноми meibomian залози і інші типи меланом. Найбільш поширена первинна злоякісна пухлина ока - це меланома судинної оболонки.

Пухлини також виникають на шкірних тканинах, і включають як доброякісні пухлини, такі як родимки, ліпи, так і злоякісні пухлини. Біля 40-50% злоякісних меланом виникають з меланоцитів в родимках. Злоякісний рак шкіри виражається в базально-клітинних або сквамозноклітинних карциномах, що часто розростаються на ділянках шкіри, що зазнають сонячного опромінення. Це найчастіше поширені злоякісні пухлини, і захворюваність ними зростає. Пухлини, що рідше зустрічаються включають злоякісну меланому, Педжетову хворобу грудного соска або екстрамамілярний рак Педжета, саркому Калоши (KS) і шкірну Т-клітинну лімфому (mucosis fungoides). Поширеність KS збільшується як результат збільшення поширеності СНІДу. KS виникає приблизно у однієї третини хворих СНІДом.

Рак порожнини рота складає біля 5% ракових пухлин у чоловіків і 2% у жінок. Найбільш поширена форма орального раку, це сквамозноклітинна карцинома. Захворюваність зростає з віком і чинниками ризику, особливо вживанням тютюну і алкоголю.

Хірургічне втручання є найстарішою ефективною формою лікування неоплазм. Успіх більш досяжний, якщо неоплазма була розпізнана в ранній стадії і не мала метастазів. Радіаційне опромінення, також важливий вид терапії, переважний при лікуванні багатьох неоплазм, таких як хвороба Ходжкіна, рання стадія лімфоми не-Ходжкіна і сквамозноклітинна карцинома голови і шиї. Радіаційне опромінення успішно застосовується як доповнення до хірургічного лікування і протипухлинних засобів.

Противопухлинні засоби також корисні при лікуванні неоплазм і класифікуються згідно з механізмом їх дії. Доведено, що численні комбінації, звичайних протипухлинних засобів з різним механізмом дії, придатні для особливо ефективного терапевтичного впливу, допускаючи зменшення доз і часто зводячи до мінімуму негативні побічні ефекти. Протипухлинні засоби часто націлені на фундаментальні біологічні процеси, необхідні для клітинної реплікації і росту.

Алкілюючі агенти, такі як мехлоретамін і циклофосфамід, алкілюють ДНК і обмежують реплікацію ДНК.

Антиметаболіти, які направлені на розрив метаболічних зв'язків, необхідних для клітинного розподілу, включають:

Фолатні антагоністи (фолат-антагоністи) зв'язуються з дегідрофолатредуктазою і заважають іримідиновому синтезу. Фолат-антагоністи складають специфічність S-фази. Метотрексат дуже часто використовується як протипухлинний фолат-антагоніст.

Пуринові антагоністи блокують de novo синтез пурину і складають специфічність S-фази. Прикладом пуринового антагоніста є 6-меркаптопурин.

Піримідинові антагоністи заважають тимідилатсинтазі знижувати продукування тимідину і складають специфічність S-фази. Піримідиновим антагоністом, що часто використовується є 5-фторурацил.

Цитарабін інгібує ДНК-полімерази і складає специфічність S-фази.

Рослинні алкілоїди включають вінкаси, такі як вінбластин і вінкрестин, і подофілотоксини, такі як етопозид. Рослинні алкілоїди ефективні в метафазі і інгібують мітоз за різними механізмами, що включають альтеруючі мікротубулярні білки.

Антибіотики включають доксорубіцин і дономіцин, які впроваджуються між стренгами ДНК, інгібуючи розкручення ДНК; блеоміцин, який викликає розрізи в стренгах ДНК; і мітоміцин, який інгібує синтез ДНК, діючи як алкілятор.

Нітросечевини включають кармустин і ломустин і алкілюють ДНК або викликають карбамоїлатамінокислоти в білках.

Неорганічні іони, такі як цисплатин, викликають інтер- і інтракуляцію стренгів ДНК, інгібуючи розкручення ДНК.

Модифікатори біологічної реакції, такі як інтерферони, мають антипроліферативну дію, але їх специфічна роль не відома. Інтерферони включають  $\alpha$  (лейкоцит) інтерферон,  $\beta$  (фібробласт) інтерферон і  $\gamma$  (лімфоцит) інтерферон.)

Ферменти, такі як аспарагіназа, також використовуються для зміни метаболічних шляхів, важливих в ракових клітинах. Аспарагіназа виснажує клітину аспарагіну, від якої залежать лейкозні клітини.

Гормони і їх аналоги, такі як тамоксифен, флутамід і прогестерон, надають неспецифічну дію, але придатні для лікування деяких неоплазм, відомих як реагуючі на гормони, зокрема неоплазм молочної залози, яєчників і простати. Тамоксифен, що часто використовується в лікуванні неоплазм молочної залози, робить клітини нерухомими і зв'язується з естрогенним рецептором. Флутамід, що часто використовується в лікуванні неоплазми простати, зв'язує андрогенний рецептор.

Цитокініни є природними і синтетичними регулювальниками росту рослин. Природні цитокініни служать неспецифічними інгібіторами різних протеїніназ. Молекулярні механізми, за яким цитокініни регулюють ріст і розподіл клітин все ще встановлюються. Дослідження показують, що цитокініни можуть збільшувати доступність матриці ДНК, активувати РНК-полімераз, впливати на поліаденілування і повторну структуру мРНК і стимулювати утворення і активність полірібосом. Вважається, що цитокініни впливають на клітинний розподіл, взаємодіючи з регуляторними білками клітинного циклу. Як цитокініни, так і циклін-залежні кінази (cdks) діють на численні і подібні контрольні критичні точки клітинного циклу, наприклад, на  $G_1/S$  і  $G_2/M$  переходи і  $S$  і  $M$  фази.

Оломоуцин, 6-(бензиламіно)-2-[(2-гідроксиетил)аміно]-9-метилпурин, був спочатку відкритий як гербіцид. Пізніше було виявлено, що оломоуцин є неприродним цитокіном, який специфічно інгібує деякі cdk, включаючи  $p34^{cdc2}$ /циклін В-кінази, при мікромольній концентрації, але не надають впливу на інші основні протеїнінази, такі як cAMP- і cGMP-залежні кінази і протеїніназа C. Недавно було показано, що оломоуцин має хорошу селективність по відношенню до CDK-циклінпротеїніназ, але, на жаль, виявляє середню інгібіторну активність з  $IC_{50}$  порядку 7 мкМ. Vesely, J., et al., Eur. J. Biochem., 1994, 224, 771-786. Кристалічна структура оломоуцину в 2,4 А, зкристалізованого з cdk2, виявляє, що пуринова частина оломоуцину зв'язується в збережену АТФ-зв'язуючу "кишеню", тоді як бензиламіно-група тягнеться в область активної ділянки, єдиної для cdk2-кіназ.

Росковітин, 2-(1-етил-2-гідроксиетиламіно)-6-бензиламіно-9-ізопропілпурин, є недавно синтезованим

пурином, який, як було показано, має селективність у відношенні деяких циклін-залежних кіназ і в 10 раз більше впливає на cdk2 і cdc2, чим олоуміцин (Meijer, L, et al., Eur.J.Biochem., 243:527-536, 1997 і PCT,FR96,01905). Meijer et al. повідомляють, що більшість кіназ незначно інгібуються росковітином. Тоді як, cdc2-циклін В, cdk2-циклін А, cdk4-циклін Е і cdk5-p35 інгібуються значною мірою зі значеннями  $IC_{50}$  0,65, 0,7, 0,7 і 0,2мкМ, відповідно. У протилежність цьому, росковітин показує значення  $IC_{50}$  вище, ніж 100мкМ для cdk4-циклін D1 і cdk6-циклін D2.

Havlicek, L., et al., J. Med.Chem. (1997) 40:408-412 повідомляють, що росковітин і родинні аналоги, заміщені в 2,6 і, або 9 положеннях, інгібують р34<sup>cdc2</sup>-циклін В-кінази. Жоден з аналогів не має значень  $IC_{50}$  вище, ніж (II)-енантіомер росковітину, у якого значення  $IC_{50}$  0,2 мкМ. (S) енантіомер має значення  $IC_{50}$  0,8 мкМ; рацемічна суміш (R/S) має значення  $IC_{50}$  0,65мкМ. Ці автори приходять до висновку, що N-бензильний заступник росковітину перевершує ізопентеніл- або циклогексилметил- заступники.

Національний інститут ракових захворювань (NCI) є державною установою США, задача якої полягає у відкритті і розвитку нової терапевтичної онкологічної продукції. У 1985 р NCI виробив нову стратегію тестування на рак, що включає лінії людських пухлинних клітин у випробування in vitro за визначенням первинних ракових пухлин. У загальній складності до шістдесяти ліній пухлинних клітин людини, похідних семи типів карцином (легень, ободової кишки, меланома, ниркоподібний, овариальний, головного мозку і лейкозу) були відібрані для включення в панель NCI. (Grever, M.R., et al., Seminars in Oncology, 19:1992:622-638). Методики, що використовуються у випробуванні приводяться в літературі. Американська колекція типових культур (ATCC) служить сховищем цих і інших ліній пухлинних клітин. Лінії людських пухлинних клітин, що використовуються включають наступні:

MCF7: аденокарцинома молочної залози людини, гормонально-залежна;

MDA-NB-231: аденокарцинома молочної залози людини, гормонально-незалежна;

HT-29: аденокарцинома ободової кишки людини, середньої, добре-диференційованої м'якої II;

HCT-15: аденокарцинома ободової кишки людини;

A549: недрібноклітинна карцинома легень людини;

DMS-114: дрібноклітинна карцинома легень людини;

PC-3: аденокарцинома простати людини, гормонально-незалежна; і

DU 145: карцинома простати людини, гормонально-незалежна.

Skeahan, P., et al., J.Natl. Cancer Inst. 82: 1107-1112, 1990 викладають методики застосування таких пухлинних ліній клітин для скринінгу протипухлинних засобів.

Meijer, et al., див. вище, повідомляють, що росковітин інгібує проліферацію NCI-захворювань-орієнтованого тесту in vitro, тобто, 60 ліній пухлинних клітин людини, що включають дев'ять типів пухлин (лейкоз, недрібноклітинну карциному легень, карциному ободової кишки, карциному центральної нервової системи, меланому, овариальну карциному, ниркоподібну карциному, карциному простати, карциному молочної залози) з середнім значенням  $IC_{50}$  16мкМ. Результати пухлинних ліній індивідуумів не приводяться.

Два різних інгібітори cdk, флавопіридол і оломоуцин, пригнічують загибель PC12 клітин нервової тканини і симпатичних нейронів в двох системах моделей виживання нервової тканини (Park et al., J.Biol.Chem. 271 (14):8161-8169, 1996). Концентрація кожного інгібітора, необхідна для підтримки виживаємості, співвідноситься з кількістю, що вимагається для пригнічення проліферації. Апоптоз (втрата) нервових клітин є важливим аспектом розвитку нервової системи, а так само компонентом нервового розладу і захворювання.

PC<sub>12</sub> лінія клітин спочатку отримана з щурячої феохромоцитомы мозкового шару надниркової залози. При вирощуванні в середовищі, що містить сироватку клітини PC<sub>12</sub> діляться на клітини, що мають схожість попередники хромафінних клітин надниркової залози і симпатичні нейрони. Після додавання чинника росту нервової тканини (NGF), клітини PC<sub>12</sub> отримують фенотипичні властивості симпатичних нейронів. При видаленні або сироватки, або сироватки і NGF, як початкові клітини, так і диференційовані PC<sub>12</sub> клітини нервової системи зазнають апоптозу, що аналогічно реакції симпатичних нейронів.

Роль регуляції клітинного циклу в апоптозі може бути продемонстрована видаленням NGF або сироватки, що приводить до некоординованого розвитку клітинного циклу і клітинної загибелі клітин, що не зазнали перетворення PC<sub>12</sub>. Інгібітори cdk не оберігають від загибелі ці проліферативні компетентні клітини, що не зазнали перетворення PC<sub>12</sub> після видалення трофічного носія. Передбачається, що постміотичні диференційовані або симпатичні нейрони намагаються подолати недоцільну циркуляцію збудження клітинного циклу шляхом видалення NGF, що приводить до загибелі клітин. Однак, вплив флавопіридолу або оломоуцину, інгібуючих cdk попередує апоптозу цих клітин.

Зміни активності cdk і циклінів спостерігаються під час апоптозу багатьох різних типів клітин. Камптотецин або апоптоз клітин, що ага-С-індукується HL60 пов'язаний з підвищеною активністю cdc2 і активністю циклін Е-асоційованої кінази. Апоптоз клітин, що камптотецин-індукується RKO пов'язаний з ростом експресії цикліну D<sub>1</sub>.

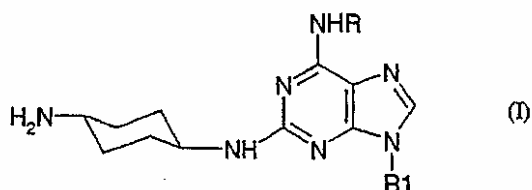
Камптотецин викликає апоптотичну загибель щурячих церебральних кортикальних нейронів. Morris and Gelier, J.Cell Biol. 13,4:757-770 (1996). Оброблені камптотецином непродіферуючі нейронно-диференційовані клітини PC<sub>12</sub> гинуть протягом 6 днів після обробки, а культивовані щурячі симпатичні нейрони гинуть протягом 5 днів після обробки, навіть в присутності NGF. Park et al., J.Neurosci. 17 (4):1256-1270(1997). Однак, або введення обох, або нарізно оломоуцину або флавопіридолу, в присутності або відсутності камптотецину, виражається приблизно в 30% загибелі клітин протягом 6 днів. Максимальний захист клітин PC<sub>12</sub> або щурячих симпатичних нейронів від загибелі спостерігається при 1мкМ флавопіридолу і 200мкМ оломоуцину, які представляють мінімальні концентрації, повністю інгібуючі синтез ДНК шляхом проліферації клітин PC<sub>12</sub>. Введення ізооломоуцину, неактивного аналога оломоуцину, не здатне попередити загибель камптотецин-оброблених нервових клітин. Показано, що флавопіридол і оломоуцин захищають від камптотецин-індукованої загибелі кортикальних нервових клітин. Park et al., J.Neurosci. 17 (4): 1256-1270(1997). Значення  $IC_{50}$  флавопіридолу і оломоуцину становлять 0,1мкМ і 100мкМ, відповідно. Введення ізо-оломоуцину не здатне попередити загибель камптотецин-оброблених нервових клітин.



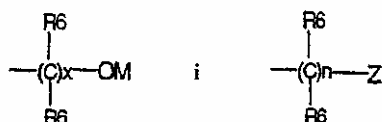
З вищезгаданих спостережень витікає декілька висновків. Загальноновизнано, що пацієнти, що зазнали лікування опроміненням і протипухлинними засобами, випробовують небажані побічні дії, що включають розвиток нових неоплазм або небажану апоптоз клітин. Наприклад, для деяких пацієнтів, що зазнали лікування дозами агаС від розвитку синдрому мозочкової токсичності при лейкозі, що не піддається лікуванню, характерна втрата нейронів Пуркінє. Wilkeman and Hinges, AnnNeurol. 14:520-527(1983) і Vogel and Horouipian, Cancer 71:1303-13-8(1993). Повідомляється про пацієнтів, що зазнали лікування цис-платиною від розвитку периферичної невропатії. Wallach, et al., J.Fla.Med.Assoc. 79:821-822(1992) і Mansfield and Castillo, AJNR Am.J.Neuroradiol.15:1178-1180(1994). З точки зору цих спостережень, або спільне введення, або роздільне введення даних сполук при лікуванні неоплазм, повинне знижувати або запобігати апоптозу клітин, зокрема, руйнування нервових клітин, викликане лікуванням з використанням протипухлинних засобів або опромінення.

Цереброваскулярне захворювання є найбільш загальною причиною неврологічної непрацездатності в Західних країнах. Основними специфічними типами цереброваскулярного захворювання є недостатність мозкового кровообігу, викликана тимчасовим порушенням кровотоку, інфаркт, кровотеча і артеріовенозний порок. Приступ звичайно вказує на ішемічне пошкодження. При цереброваскулярному захворюванні відбувається небажаний апоптоз нервової тканини. Підходом до профілактики порушення і дегенерації нервової тканини в таких випадках може служити лікування інгібіторами cdk.

Короткий опис винаходу Даний винахід стосується нових сполук формули (I):



де R вибирають з групи, що включає R2, R2NH- або R3R4N-R5-, де R2 вибирають з групи, що включає C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл,

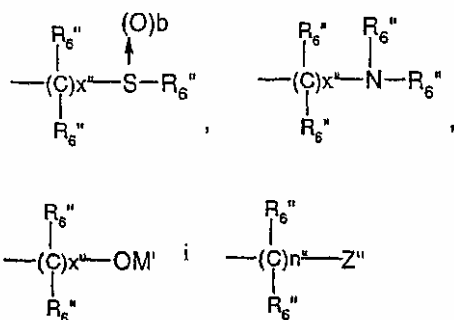


де кожний R6 незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де m означає ціле число 0-8; x означає ціле число 1-8; n означає ціле число 0-8; Z вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; і M вибирають з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл,



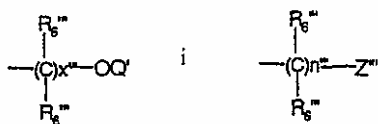
де кожний R6' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m'</sub>-феніл, де m' означає ціле число 0-8; n' означає ціле число 0-8; x' означає ціле число 1-8; Q означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і Z' вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; і

де кожний C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл або Z необов'язково заміщений 1-3 заступниками, які можуть бути однаковими або різними і які вибирають з групи, що включає D, E,



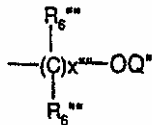
де кожний D незалежно вибирають з групи, що включає трифторметил, трифторметокси і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; кожний E незалежно вибирають з групи, що включає Hal, OH і C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл; b означає ціле число 0-2; Z'' вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; кожний R6'' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m''</sub>-феніл, де m'' означає ціле число 0-8; n'' означає ціле число 0-8;

x'' означає ціле число 1-8 і M' вибирають з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл,



де кожний  $R_6'''$  незалежно вибирають з групи, що включає водень,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл і  $(CH_2)_m$ -феніл, де  $m'''$  означає ціле число 0-8;  $n'''$  означає ціле число 0-8;  $x'''$  означає ціле число 1-8;  $Q'$  означає водень або  $C_1$ - $C_4$ -алкіл і  $Z''$  вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін;

де групи  $M'$  і  $Z''$  необов'язково можуть бути заміщені групами  $D'$ ,  $E'$  або

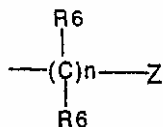


де кожний  $R_6'''$  незалежно вибирають з групи, що включає водень,  $C_3$ - $C_8$ -циклоалкіл,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл і  $(CH_2)_m$ -феніл, де  $m'''$  означає ціле число 0-8;  $x'''$  означає ціле число 0-8;  $Q'$  означає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або феніл; кожний  $D'$  незалежно вибирають з групи, що включає трифторметил, трифторметокси і  $C_1$ - $C_4$ -алкокси; кожний  $E'$  незалежно вибирають з групи, що включає Hal, OH і  $C_1$ - $C_8$ -алкіл;

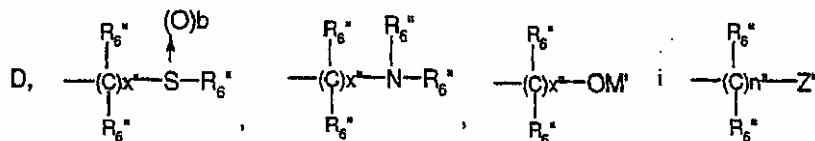
$R_3$  і  $R_4$  вибирають з групи, що включає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл і  $(CH_2)_y$ -феніл, де  $y$  означає ціле число 0-8, при умові, що  $R_3$  і  $R_4$  обидва не можуть бути воднем;

$R_5$  означає  $C_1$ - $C_8$ -алкілен і

$R_1$  вибирають з групи, що включає циклопентил, циклопентеніл і ізопропіл, і їх фармацевтично прийнятних солей оптичних ізомерів і гідратів, при умові, що коли  $R_2$  означає групу



де  $n$  означає 1 або більше;  $R_1$  означає ізопропіл або циклопентил;  $R_6$  означає водень,  $C_1$ - $C_4$ -алкіл або  $(CH_2)_m$ -феніл; і  $Z$  означає феніл, гетероцикл або циклоалкіл, цей  $Z$  заміщений 1-3 заступниками, які можуть бути однаковими або різними і які вибирають з групи, що включає



де  $D$ ,  $b$ ,  $R_6''$ ,  $x$ ,  $n$ ,  $M'$  і  $Z''$  приймають вищезгадані значення.

У доповнення, даний винахід представляє спосіб інгібування розвитку клітинного циклу. Конкретніше, даний винахід пропонує спосіб інгібування розвитку клітинного циклу.

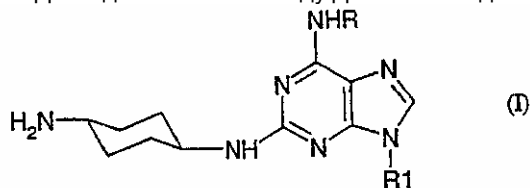
Даний винахід представляє також спосіб профілактики апоптозу нервових клітин. Особливо переважний спосіб за даним винаходом запобігання апоптозу клітинам нервових тканин, що викликається протипухлинними засобами або виникає в результаті цереброваскулярного захворювання.

Інший переважний варіант втілення даного винаходу складає спосіб профілактики апоптозу, що викликається кисневим голодуванням. Переважно винахід пропонує спосіб запобігання апоптозу, що викликається цереброваскулярним захворюванням. Ще одна перевага винаходу в тому, що він забезпечує спосіб профілактики апоптозу, що викликається ударом або інфарктом.

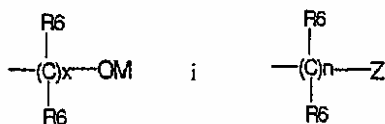
Даний винахід пропонує спосіб інгібування розвитку неоплазм. Даний винахід забезпечує спосіб лікування пацієнта, страждаючого пухлинним захворюванням, що включає призначення сполуки запропонованої формули. Переважно, коли кількість, що вводиться є терапевтично ефективною кількістю сполуки вказаної формули. Переважний спосіб даного винаходу складається в введенні окремої сполуки приведеної формули. Або, переважний спосіб даного винаходу складається в введенні деякої кількості сполуки вказаної формули в сукупності з іншими протипухлинними засобами.

У доповнення даний винахід забезпечує композицію, що включає встановлену (що аналізується) кількість сполуки формули (I) в сукупності з інертним носієм. Даний винахід забезпечує також фармацевтичну композицію, що включає ефективну для інгібування кількість сполуки формули (I) в суміші або іншим способом об'єднану, з одним або більше фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

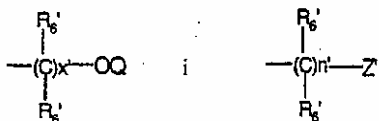
Докладний опис винаходу Даний винахід стосується нових сполук формули (I):



де  $R$  вибирають з групи, що включає  $R_2$ ,  $R_2\text{NH-}$  або  $R_3R_4\text{N-R}_5$ -, де  $R_2$  вибирають з групи, що включає  $C_9$ - $C_{12}$ -алкіл,

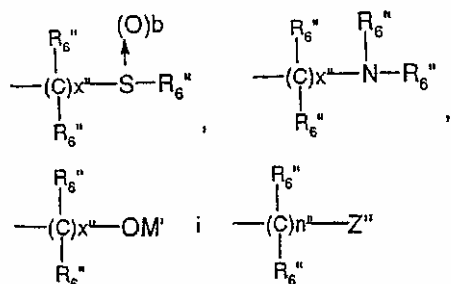


де кожний R<sub>6</sub> незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де t означає ціле число 0-8; x означає ціле число 1-8; t означає ціле число 0-8; Z вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; і M вибирають з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл,

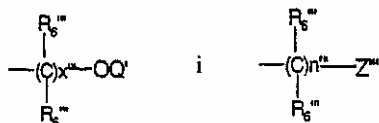


де кожний R<sub>6</sub>' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де m' означає ціле число 0-8; n' означає ціле число 0-8; x' означає ціле число 1-8; Q означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і Z' вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; і

де кожний C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл або Z необов'язково заміщений 1-3 заступниками, які можуть бути однаковими або різними і які вибирають з групи, що включає D, E,

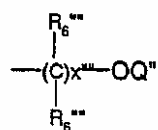


де кожний D незалежно вибирають з групи, що включає трифторметил, трифторметокси і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; кожний E незалежно вибирають з групи, що включає Hal, OH і C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл; b означає ціле число 0-2; Z'' вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін; кожний R<sub>6</sub>'' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де m'' означає ціле число 0-8; n'' означає ціле число 0-8; x'' означає ціле число 1-8 і M' вибирають з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл,



де кожний R<sub>6</sub>''' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де m''' означає ціле число 0-8; n''' означає ціле число 0-8; x''' означає ціле число 1-8; Q' означає водень або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і Z''' вибирають з групи, що включає феніл, гетероцикл, циклоалкіл і нафталін;

де групи M' і Z'' необов'язково можуть бути заміщені групами D', E' або



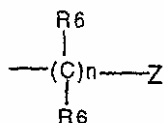
де кожний R<sub>6</sub>'''' незалежно вибирають з групи, що включає водень, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкіл, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл, де m'''' означає ціле число 0-8; x'''' означає ціле число 0-8; Q'' означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або феніл; кожний D' незалежно вибирають з групи, що включає трифторметил, трифторметокси і C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкокси; кожний E' незалежно вибирають з групи, що включає Hal, OH і C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкіл;

R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> вибирають з групи, що включає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл і (CH<sub>2</sub>)<sub>y</sub>-феніл, де y означає ціле число 0-8, при умові, що R<sub>3</sub> і R<sub>4</sub> обидва не можуть означати водень;

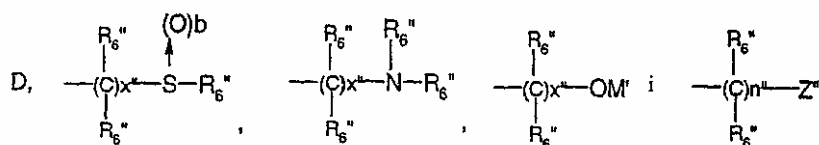
R<sub>5</sub> означає C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілен і

R<sub>1</sub> вибирають з групи, що включає цикlopентил, цикlopентинил і ізопропіл,

і їх фармацевтично прийнятних солей, оптичних ізомерів і гідратів, при умові, що коли R<sub>2</sub> означає групу



де n означає 1 або більше; R<sub>1</sub> означає ізопропіл або цикlopентил; R<sub>6</sub> означає водень, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл або (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-феніл; і Z означає феніл, гетероцикл або циклоалкіл, цей Z заміщений 1-3 заступниками, які можуть бути однаковими або різними і які вибирають з групи, що включає



де D, b, R<sub>6</sub>'', x, n, M' і Z' приймають вищезгадані значення.

Використаний тут термін "гетероцикл" означає закритий циклічний радикал, в якому один або більше атомів циклу є елементами, які відрізняються від вуглецю, і включає, але не в порядку обмеження, наступні: піперидиніл, піридиніл, ізоксазоліл, тетрагідрофураніл, піролідиніл, морфолініл, піперазиніл, бензимидазоліл, тіазоліл, тіофен, фураніл, індоліл, 1,3-бензодіоксоліл, тетрагідропіраніл, імідазоліл, тетрагідротіофен, піраніл, діоксаніл, піроліл, піримідиніл, піразиніл, триазиніл, оксазоліл, пуриніл, хінолініл і ізохінолініл.

Використаний тут термін "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл" означає насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглецевий радикал з одним-чотирма атомами вуглецю і включає, але не в порядку обмеження, наступні: метил, етил, пропіл, ізопропіл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, н-бутил, ізобутил, третинний бутил, втор-бутил, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл і тому подібне.

Використаний тут термін "C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкіл" означає насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглецевий радикал з атомами вуглецю від одного до восьми і включає, але не в порядку обмеження, наступні: метил, етил, пропіл, ізопропіл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, н-бутил, ізобутил, третинний бутил, втор-бутил, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 3-бутеніл, пентил, неопентил, гексил, гептил, октил і тому подібне.

Використаний тут термін "C<sub>9</sub>-C<sub>12</sub>-алкіл" означає насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглецевий радикал з дев'яти-дванадцятьма атомами вуглецю і включає, але не в порядку обмеження, наступні: ноніл, децил, ундецил і додецил, і тому подібне.

Використаний тут термін "C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкілен" означає насичений або ненасичений, лінійний або розгалужений вуглецевий радикал з атомами вуглецю від одного до восьми і включає, але не в порядку обмеження, наступні: метилен, етилен, пропілен, ізопропілен, 1-пропенілен, 2-пропенілен, н-бутилен, ізобутилен, третинний бутилен, втор-бутилен, 1-бутенілен, 2-бутенілен, 3-бутенілен, пентилен, неопентилен, гексилен, гептилен, октилен і тому подібне.

Використаний тут термін "циклоалкіл" означає насичений або ненасичений аліциклічний радикал, що містить від одного до восьми атомів вуглецю, і включає, але не в порядку обмеження, наступні: циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил і тому подібне.

Використане тут позначення



стосується атома сірки, який, необов'язково, окислюється до сульфоксиду (b=1) або сульфону (b=2).

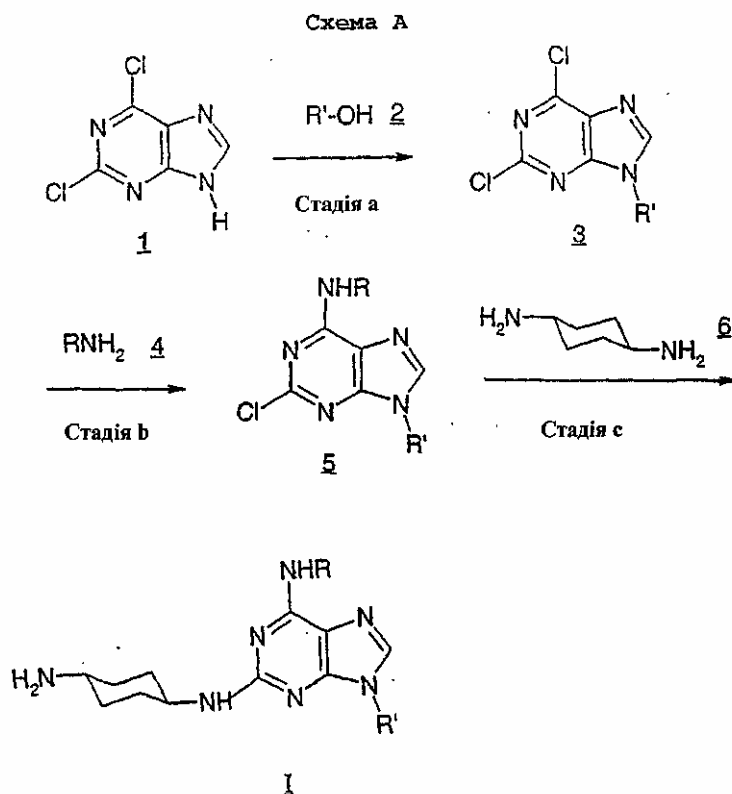
Використаний тут термін "Hal" означає залишок галогену і включає фтор, хлор, бром і йод.

Використаний тут термін "оптичний ізомер" або "оптичні ізомери" означає будь-який з варіантів стереоізомерних конфігурацій, що існують для даних сполук формули (I).

Використаний тут термін "гідрт" або "гідрати" означає продукт реакції однієї або декількох молекул води з сполуками формули (I), де зв'язок Н-ОН не розщеплюється, і включає моногідрати, а так само полігідрати.

Використаний тут термін "фармацевтично прийнятні солі" означає продукт реакції однієї або більше молекул нетоксичної органічної або неорганічної кислоти із сполуками формули (I). Ілюстративні неорганічні кислоти, створюючи прийнятні солі, включають соляну, бромистоводневу, сірчану і фосфорну кислоту, і кислоти металів, такі як повторний кислий фосфат натрію і кислий сульфат калію. Ілюстративні органічні кислоти, створюючи прийнятні солі, включають моно-, ди- і трикарбонові кислоти. Ілюстрацією таких кислот служать, наприклад, оцтова кислота, гліколева кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, малінова кислота, янтарна кислота, глутарова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, аскорбінова кислота, малеїнова кислота, оксималеїнова кислота, бензойна кислота, оксибензойна кислота, фенілоцтова кислота, корична кислота, саліцилова кислота, 2-феноксibenзойна кислота і сульфонові кислоти, такі ж метансульфокислота, трифторметансульфокислота і 2-гідроксиетансульфокислота.

Сполуки формули (I) можуть бути отримані використанням способів і прийомів, добре відомих і зрозумілих будь-якому фахівцеві в даній області. Загальна схема синтезу, що використовується для отримання вказаних сполук, приведена на схемі А, де всі заступники, за виключенням особливо обумовлених, мають вищезгадані значення.



На схемі А, стадія а, використовуючи добре відомі фахівцям в даній області способи і методики проводять реакцію 2,6-дихлорпурину (1) з відповідним спиртом структури (2), отримуючи відповідну сполуку 9-заміщеного-2,6-дихлорпурину структури 3.

Наприклад, 2,6-дихлорпурин (1) може взаємодіяти з відповідним спиртом структури (2) в присутності трифенілфосфину і диетилазодикарбоксилату у відповідному безводному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран. Реагенти звичайно змішують при кімнатній температурі протягом періоду часу від 5 годин до 5 днів. 9-Заміщений-2,6-дихлорпурин структури 3, що утворюється може бути виділений з зони реакції екстраційними способами, відомими в даній області, або, що більш характерно 9-заміщений-2,6-дихлорпурин структури 3, що утворюється може бути виділений видаленням розчинника з подальшим завантаженням прямо в колонку з силікагелем і елюванням відповідним розчинником, таким як метиленхлорид, або сумішшю розчинників, таких як гексан і етилацетат. Сирий 9-заміщений-2,6-дихлорпурин структури 3 может бути потім використаний на наступній стадії без очищення.

На стадії b, 6-хлорфункціональна група 9-заміщеного-2,6-дихлорпурину структури 3 реагує з відповідним аміном структури 4, даючи відповідну сполуку 9-заміщеного-6-аміно-2-хлорпурину структури 5.

Наприклад, 9-заміщений-2,6-дихлорпурин структури 3 может взаємодіяти з відповідним аміном структури 4 у відповідному безводному полярному розчиннику, такому як етанол. Реагенти звичайно змішують при температурах дефлегмеції за період часу від 30 хвилин до 3 днів. Отриманий 9-заміщений-6-аміно-2-хлорпурин структури 5\_виділяють з реакційної зони екстраційними способами, відомими в даній області, або, якщо 9-заміщений-6-аміно-2-хлорпурин структури 5 осаджується з розчину, він може бути виділений фільтруванням.

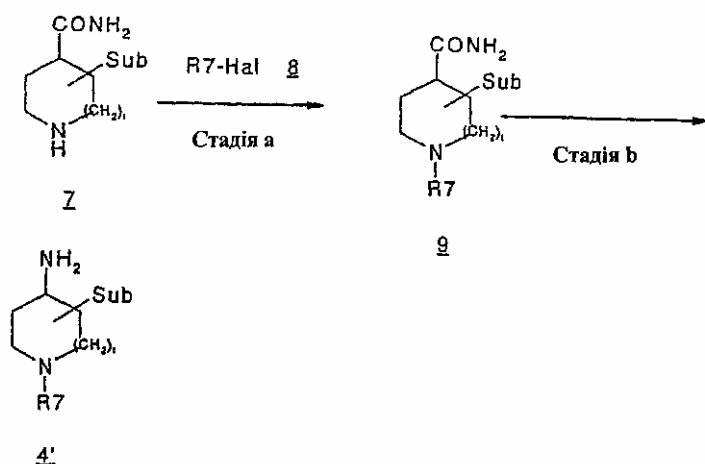
На стадії с 2-хлор-функціональна група 9-заміщеного-6-аміно-2-хлорпурину структури 5 реагує з 1,4-циклогександіаміном (6), даючи відповідну сполуку формули I.

Наприклад, відповідний 9-заміщений-6-аміно-2-хлорпурин структури 5. может взаємодіяти з молярним лишком 1,4-циклогександіаміну (6). Реагенти звичайно вміщують в ампулу під тиском, запаюють і нагрівають при температурі приблизно від 80°C до 150°C протягом періоду часу від 30 хвилин до 3 днів. Отриману сполуку формули I виділяють з реакційної зони екстраційними способами, відомими в даній області, і вона может бути очищена хроматографією.

Початкові сполуки, що використовуються в загальних способах синтезу, вказаних на схемі А, легко доступні будь-якому фахівцеві в даній області. Наприклад, деякі 4-амінопіперидини і 3-амінопіролідини структури 4 можуть бути отримані, як описано нижче на схемах В і С.

Початкові аміни структури 4 для використання на схемі А, якими є похідні 4-аміно-1-піперидину і 3-аміно-1-піролідину (структура 4 ), можуть бути отримані як показано на Схемі В, де всі заступники, за винятком вказаних особливо, мають вищезгадані значення.

Схема В



$t = 0, 1$

**Sub = Необов'язкове заміщення**

На Схемі В, стадії а, функціональна вільна аміногрупа відповідної похідної 4-карбоксамід-1-піперидину або 3-карбоксамід-1-піролідину структури 7 реагує з відповідним алкілгалогенідом структури 8, даючи відповідний 4-карбоксамід-1-алкілований піперидин або 3-карбоксамід-1-алкілований піролідін структури 9.

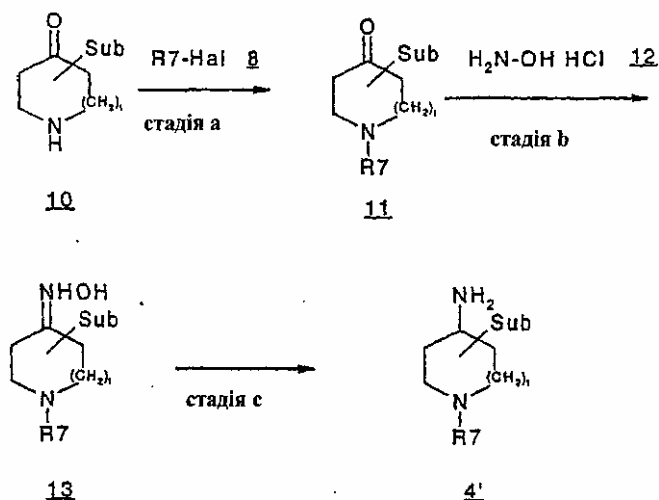
Наприклад, 4-карбоксамід-1-піперидин або 3-карбоксамід-1-піперидин-піролідін структури 7 може взаємодіяти з відповідним алкілгалогенідом структури 3 у відповідному апротонному органічному розчиннику, такому як 3-пентанон, в присутності відповідної основи, такої як карбонат цезію, і каталітичної кількості відповідного алкілюючого каталізатора, такого як йодид калію. Реагенти звичайно змішують разом при температурах дефлегмації за період часу від 30 хвилин до 12 годин. Отриманий 4-карбоксамід-1-алкілований піперидин або 3-карбоксамід-1-алкілований піролідін структури 9 виділяють з реакційної зони фільтруванням або упарюванням розчинника.

На стадії б карбоксамідні функціональні групи відповідного 4-карбоксамід-1-алкілованого піперидину або 3-карбоксамід-1-алкілованого піролідину структури 9 дегідрують, отримуючи відповідний 4-аміно-1-алкілований піперидин або 3-аміно-1-алкілований піролідін структури 4.

Наприклад, відповідний 4-карбоксамід-1-алкілований піперидин або 3-карбоксамід-1-алкілований піролідін структури 9 взаємодіє з молярним залишком біс(трифторацетокси)йодбензолу у відповідному апротонному розчиннику, такому як ацетонітрил. Реагенти звичайно змішують разом при температурі приблизно в інтервалі від 50°C до 95°C за період часу від 30 хвилин до 5 годин. Отриманий 4-аміно-1-алкілований піперидин або 3-аміно-1-алкілований піролідін структури 4 виділяють з реакційної зони відомими в даній області способами екстракції.

Або, початкові аміни структури 4 для використання на схемі А, якими є похідні 4-аміно-1-піперидину або 3-аміно-1-піролідину (структура 4'), можуть бути отримані як показано на схемі С, де всі заступники, якщо не обумовлено особливо, приймають вищезгадані значення.

Схема 3



t = 0, 1

Sub = неонов'язкове заміщення

На схемі С, стадія а, функціональна вільна аміногрупа відповідного похідного 4-піперидону або 3-піролідону структури 10 реагує з відповідним алкілгалогенідом структури 8, даючи відповідний 1-алкілований-4-піперидон або 1-алкілований -3-піролідон структури 11.

Наприклад, 4-піперидон або 3-піролідон структури 10 може взаємодіяти з відповідним алкілгалогенідом структури 8 у відповідному апротонному органічному розчиннику, такому як 3-пентанон, в присутності відповідної основи, такої як карбонат цезію, і каталітичної кількості відповідного алкілюючого каталізатора, такої як йодид калію. Реагенти звичайно змішують разом при температурах дефлегмації за період часу від 30 хвилин до 12 годин. Отриманий 1-алкілований-4-піперидон або 1-алкілований -3-піролідон структури 11 виділяють з реакційної зони фільтруванням або упарюванням розчинника.

На стадії б кетон-функціональні групи відповідного 1-алкілованого-4-піперидону або 1-алкілованого-3-піролідону структури 11 реагують з гідроксиламіногідрохлоридом (12), даючи відповідний 1-алкілований -4-пвіперидоноксим або 1-алкілований -3-піролідоноксим структури 13.

Наприклад, 1-алкілований -4-піперидон або 1-алкілований -3-піролідон структури 11 взаємодіє з гідроксиламіногідрохлоридом (12) в присутності відповідної основи, такої як ацетат натрію, у відповідному протонному розчиннику, такому як водний етанол. Реагенти звичайно змішують разом при температурах дефлегмації за період часу від 30 хвилин до 5 годин. Отриманий 1-алкілований -4-піперидоноксим або 1-алкілований -3-піролідоноксим структури 13 виділяють з реакційної зони відомими в даній області способами екстракції.

На стадії с оксим-функціональну групу відповідного і-алкілованого-4-піперидоноксиму, або 1-алкілованого-3-піролідоноксиму структури 13 відновлюють, отримуючи відповідні похідні 4-аміно-1-піперидину або 3-аміно-1-піролідину (структури 4').

Наприклад, 1-алкілований -4-піперидоноксим або 1-алкілований -3-піролідоноксим структури 13 взаємодіє з відповідним поновлюючим агентом, таким як літійалюмогідрид, у відповідному безводному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, в інертній атмосфері. Реагенти звичайно змішують разом при температурах дефлегмації за період часу від 30 хвилин до 5 годин. Отримані похідні 4-аміно-1-піперидину або 3-аміно-1-піролідину (структури 4') виділяють з реакційної зони відомими в даній області способами екстракції.

У подальших прикладах приведені характерні синтези, описані на схемі А. Припускається, що ці приклади розглядаються тільки як ілюстративні, але якщо не обмежують якимось чином об'єм даного винаходу. Використані тут нижчеперераховані терміни мають наступні значення: "г" означає грами; "ммоль" означає мілімолі; "мл" означає мілілітри; "т.кип." означає температуру кипіння; "°C" означає градуси за Цельсієм; "мм Hg" означає міліметри ртутного стовпчика; "мкл" означає мікролітри; "мкг" означає мікрограми; "мкМ" означає мікомолі і "APCI" означає хімічну іонізацію при атмосферному тиску. Значення R<sub>f</sub> визначаються на AQ 4x50 колонці (УМС) з лінійним градієнтом від 100% С до 100% D за чотири хвилини з двохвилинною затримкою при 100% D, де С означає 5:95 суміш ацетонітрил:вода з 0,1% ТФО і D означає 95:5 суміш ацетонітрил:вода з 0,085% ТФО. Визначення молекулярних іонів проводять, використовуючи Firmigan MAT SSQ-7:10 мас-спектрометр.

Приклад 1

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-трифторбензил)аміно]-9- циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія а: 2, Дихлор-9-циклопентилпурин

Розчиняють циклопентанол (260мг, 3,02ммоль), 2,6-дихлорпурин (680мг, 3,60ммоль) і трифенілфосфин (950мг, 3,60ммоль) в сухому ТГФ (20мл) і охолоджують до 0°C. Додають диетилазодикарбоксилат (570мкл, 3,60ммоль) по краплях за 15 хвилин в атмосфері азоту. Перемішують отриманий розчин 60 годин при кімнатній температурі. Упарюють розчинник у вакуумі переносять безпосередньо на силікагелеві колонку і елюють метиленхлоридом, отримуючи вказану в заголовку сполуку у вигляді неочищеної суміші.

Схема А. стадія б: 2- Хлор-6-[(4-трифторбензил)аміно]-1-9- циклопентилпурин

Розчиняють 2,6-дихлор-9-циклопентилпурин (3,00ммоль), 4-трифторбензиламін (3,00ммоль) і триетиламін (835мкл, 6,00ммоль) в сухому етанолі (20мл). Нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 15 годин, охолоджують і фільтрують твердий продукт, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]1-6-[(4-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Змішують 2-хлор-6-[(4-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин (0,287ммоль) і 1,4-циклогександиамін (2,00г, надлишок) в ампулі під тиском, запаюють і нагрівають до 140°C протягом 18 годин.

Охолоджують реакційну суміш, додають  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (40мл) і промивають  $\text{H}_2\text{O}$  (2x20мл). Сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), упарюють розчинник у вакуумі і очищають хроматографією на силікагелі (10:1: краплі  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}, \text{NH}_2\text{OH}$ ), отримуючи вказану в заголовку сполуку. Перетворюють в хлористоводневу сіль.

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 474 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=0,58$

Приклад 2

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]1-6-(2-хлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-(2-хлорфенілгідазино)-9- циклопентилпурин

2-Хлор-6-(2-хлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2-хлорфенілгідазину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2-хлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2-хлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(2-хлорфенілгідазин)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 475 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=3,49$

Приклад 3

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]1-6-(3,4,5-триметоксибензиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-(3,4,5-триметоксибензиламіно)-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-(3,4,5-триметоксибензилуміно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 3,4,5-триметоксибензилуміну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схема А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]1-6-(3,4,5-триметоксибензиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(3,4,5-триметоксибензилуміно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(3,4,5-триметоксибензилуміно)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 496 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=3,42$

Приклад 4

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпуриндигідрохлорид

Схема А. стадія b: 2- Хлор-6[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2,6-диметоксибензилуміну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-(Транс-(4-аміноциклогексил)аміно)-6-[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(2,6-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с .

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 466 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=2,29$

Приклад 5

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-трифторметоксианіліну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(4-трифторметокси)феніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 476 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=4,00$

Приклад 6

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]1-6-[2-(диетиламіно)етиламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[2-(диетиламіно)етиламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[2-(диетиламіно)етиламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2-диетиламіно-етиламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[2-(диетиламіно)етил аміно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[2-(диетиламіно) етиламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[2-(диетиламіно)етиламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS ( $\text{NH}_3$ ) 415 ( $\text{MH}^+$ );  $R_f(\text{хв.})=3,15$







2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин дигідрохлорид

Схема А, стадія а: 2,6-Дихлор-9-(2-пропіл)пурин

2,6-Дихлор-9-(2-пропіл)пурин отримують з 2,6-дихлорпурину і ізопропанолу, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії а, але замінюючи цикlopентанол ізопропанолом.

Схема А, стадія в: 2- Хлор-6-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин

2-Хлор-6-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин отримують з 2,6- дихлор-9-(2-пропіл)пурину, 3,4-диметоксибензилуміну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,4-диметоксибензил) аміноі-9-(2-пропіл) пурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 440 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub>(xB.)=3,33

### Приклад 20

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,6-дихлорфенілгіdraзино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема. А, стадія в: 2-Хлор-6-[(2,6-дихлорфенілгідразино)-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(2,6-дихлорфенілгідразин)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2,6-дихлорфенілгідразину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,6-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[2,6-дихлорфенілгідразіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[2,6-дихлорфенілгідразіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 475 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=3,43

### Приклад 21

2-[Транс- (4-амінопиклогексил) аміно]-6-[(3-фторфеніламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-(3-фторфеніламіно)-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-(3-фторфеніламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 3-фтораніліну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-фторфеніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(3-фторфеніламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(3-фторфеніламіно)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 448 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=3,44

### Приклад 22

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А. стадія в: 2-Хлор-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклопентшшурин

2-Хлор-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 3-метоксипропіламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклолентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(3-метоксипропіламіно)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 388 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=3,29

### Приклад 23

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[[4-пентил)феніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А. стадія b: 2-Хлор-6-[(4-пентил)феніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(4-пентил)феніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-бутилфеніламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-пентил)феніламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-пентил)феніламіно]циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(4-пентил)феніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії С.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 462 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=4,15

### Приклад 24

(+/-)-2-[Транс-(4-амінопиклогексил)аміно]-6-[( $\alpha$ -циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія б: 2- Хлор-6-[α-циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[( $\alpha$ -циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину,  $\alpha$ -циклопропіл-4-хлорбензиламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схемі А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(α-циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[( $\alpha$ -циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[( $\alpha$ -циклопропіл-4-хлорбензил)аміно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CMS (NH<sub>3</sub>) 480 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (хв.)=2,35

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія в: 2-Хлор-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2-трифторбензиламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(2-трифторбензил)аміно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CMS (NH<sub>3</sub>) 474 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (x<sub>B.</sub>)=2, 31

### Приклад 26

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-гідроксиетоксиетиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія в: 2-Хлор-6-(2-гідроксиетоксиетиламіно)-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-(2-гідроксиетоксиетиламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 2-(2-амінетокси)етанолу і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-гідроксietоксиметиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2-гідроксietоксиетиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(2-гідроксietоксиетиламіно)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CMS (NH<sub>3</sub>) 404 (MH<sup>+</sup>): R<sub>f</sub> (x<sub>B.</sub>)=3,16

### Приклад 27

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно-1-6-[(2-(3-метоксифеніл)етил  
дигідрохлорид

Схема А, стадія в: 2- Хлор-6-[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину 2-(3-метоксифеніл)етиламіну і триетиламіну, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії и.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2-(3-метоксифеніл)етиламін)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]-9-циклопентилпурин-дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[2-(3-метоксифеніл)етиламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 450 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (хв.)=3,54

### Приклад 28

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,5-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія в: 2-Хлор-6-[(3,5-диметоксибензил), аміно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[(3,5-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 3,5-диметоксибензилуміну і триетиламіну, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,5-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(3,5-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(3,5-диметоксибензил)аміно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 466 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=2,27

### Приклад 29

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія. б: 2-Хлор-6-(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-метоксибутиламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурин-  
дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(4-метоксибутиламіно)-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

80 CIMS (NH<sub>3</sub>) 388 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (XB.)=3,29

### Приклад 30

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,3-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин дигідрохлорид

Схема А, стадія б: 2- Хлор-6-[(2.3-диметоксибензил) аміно]-9-(2-пропіл)пурин

2-Хлор-6-[(2,3-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин отримують з 2,6-дихлор-9-(2-пропіл)пурину (для отримання див. приклад 19), 2,3-диметоксибензилуміну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил) аміно]-6-[(2,3-диметоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл) пури  
дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(2,3-диметоксibenзил)аміно]-9-(2-пропіл) пури́н дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(2,3-диметоксibenзил)аміно]-9-(2-пропіл)пури́ну, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CMS (NH<sub>3</sub>) 440 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (хв.)=5,39

### Приклад 31

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[(4-метоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин

2-Хлор-6-[(4-метоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин отримують з 2,6-дихлор-9-(2-пропіл)пурину (для отримання див. приклад 19), 4-метоксибензиламіну і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-метоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-метоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[(4-метоксибензил)аміно]-9-(2-пропіл)пурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

CIMS (NH<sub>3</sub>) 410 (MH<sup>+</sup>); R<sub>f</sub> (хв.)=3,37

Приклад 38

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-(1-(4-хлорбензил))піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(4-хлорбензил)піперидину:

Спосіб 1:

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(4-Хлорбензил)піперидин

Розчиняють ізоніпекотамід (39ммоль) в 3-пентаноні (25мл) і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником. Додають карбонат цезію (24ммоль) і каталітичну кількість йодиду калію (2 рази на кінчику шпателя, каталізатор), з подальшим доданням 4-хлорбензилхлориду (47ммоль). Перемішують і нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником 5 годин. Розчин фільтрують гарячим через целіт, щільний осад на фільтрі промивають гарячим ацетоном (4x20мл), об'єднують фільтрат і промивні води і упарюють розчинник у вакуумі, а залишок перекристалізують з ацетону, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(4-хлорбензил)піперидин

Розчиняють біс(трифторацетокси)йодбензол (84ммоль) в ацетонітрилі (20мл) і розбавляють водою (20мл). Додають 4-карбоксамід-1-(4-хлорбензил)піперидин (7ммоль) і нагрівають протягом ночі при 65°C. Суміш охолоджують (крижана баня), додають воду (60мл), після чого додають концентровану HCl. Екстрагують диетиловим ефіром (2X). Водний шар концентрують у вакуумі і залишок розчиняють у воді, в 40мл води. Підлужують водним карбонатом натрію і екстрагують метиленхлоридом, органічний шар сушать над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрують і розчинник упарюють у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(4-Хлорбензил)-4-піперидон

Розчиняють 4-піперидон (17ммоль) в 3-пентаноні (25мл) і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником, Додають карбонат цезію (19ммоль) і каталітичну кількість йодистого калію, з подальшим доданням 4-хлорбензилхлориду (20ммоль). Перемішують і нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником 4 години. Фільтрують гарячу суспензію, промивають залишок гарячим ацетоном (4x20мл), об'єднують фільтрат і промивні води і упарюють розчинник у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Схема С, стадія b: 1-(4-Хлорбензил)-4-піперидоноксим

Розчиняють 1-(4-хлорбензил)-4-піперидон (0,0456ммоль), гідроксиламін гідрохлорид (0,0456ммоль) і ацетат натрію (0,0456ммоль) у водному етанолі (450мл). Перемішують, підігрівачи, приблизно від 30 хвилин до 2 годин. Додають метиленхлорид (450мл), відділяють органічну фазу і екстрагують водну фазу метиленхлоридом (100мл). Упарюють розчинник у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Схема С стадія с: 4-Аміно-1-(4-хлорбензил)піперидин

Додають 1-(4-хлорбензил)-4- піперидоноксим (1,87ммоль) до розчину літійалюмогідриду (2,5мл 1М розчину в тетрагідрофурані) і вмішують в атмосферу азоту.

Нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин, охолоджують і виливають в розріджений водний гідроксид натрію. Екстрагують сумішшю диетиловий ефір, етилацетат (2x), промивають водним хлоридом натрію і сушать (MgSO<sub>4</sub>). Упарюють розчинник у вакуумі, отримуючи вказану в заголовку сполуку.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(4-хлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(4-хлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(4-хлорбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-хлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-хлорбензил))ліперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(4-хлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

R<sub>f</sub> (хв.)=2,29; чистота 94%; MS (APCI): 523 M<sup>+</sup>

Приклад 39

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-аміно-1-(4-метоксибензил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4- Карбоксамід-1-(4-метоксибензил) піперидин

4-Карбоксамід-1-(4-метоксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 4-метоксибензилхлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(4-метоксибензил)піперидин

4-Аміно-1-(4-метоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(4-метоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(4-Метоксибензил)-4-піперидон

1-(4-Метоксибензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 4-метоксибензилу, як описано вище в

прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С стадія b: 1-(4- Метоксибензил)-4-піперидоноксим  
1-(4-Метоксибензил)-4-піперидон отримують з 1-(4-метоксибензил)-4-піперидону і гідроксиламінідгідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.89

Схема С, стадія с: 4-Аміно-1-(4-метоксибенеил)піперидин  
4-Аміно-1-(4-метоксибензил) піперидин отримують з 1-(4-метоксибензил)піперидоноксиму, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин  
2-Хлор-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(4-метоксибензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(4-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

R<sub>f</sub>: (хв.)=2,26; чистота 100%; MS (APCI): 519 M<sup>+</sup>

Приклад 40

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(4-метилбензил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4- Карбоксамід-1-(4-метилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(4-метилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і α-хлор-п-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(4-метилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(4-метилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(4-метилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2

Схема С, стадія а: (4-Метилбензил)-4-піперидон

1-(4-Метилбензил)4-піперидон отримують з 4-піперидону і α-хлор-п-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(4-Метилбензил)-4-піперидоноксим

1-(4-Метилбензил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(4-метилбензил)піперидону і гідроксиламінідгідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія с: 4- Аміно-1-(4-метилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(4-метилбензил)піперидин отримують з 1-(4-метилбензил) -4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(4-метилбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(4-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії с.

R<sub>f</sub>: (хв.)=2,26; чистота 100%; MS (APCI): 503 M<sup>+</sup>

Приклад 41

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-метоксибензил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3-метоксибензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-метоксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3-метоксибензилхлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(3-метоксибензил)піперидин

4-Аміно-1-(3-метоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-метоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2

Схема С, стадія а: 1-(3-Метоксибензил)-4- піперидон

1-(3-Метоксибензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 3-метоксибензилхлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а,

Схема С, стадія b: 1- (3-Метоксибензил)-4-піперидоноксим

1-(3-Метоксибензил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(3-метоксибензил)-4-піперидону і гідроксиламінідгідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія с: 4- Аміно-1-(3-метоксибензил)піперидин

4-Аміно-1-(3-метоксибензил)піперидин отримують з 1-(3-метоксибензил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії с

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин.

2-Хлор-6-[4-(1-(3-метоксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3-метоксибензил) піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в

### Отримання 4-Аміно-1-(2-метилбензил)піперидину



#### Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-метилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-метилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду  $\alpha$ -хлор-о-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(2-метилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(2-метилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-метилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

#### Спосіб 2

Схема С, стадія а: 1-(2-Метилбензил)-4-піперидон

1-(2-Метилбензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і  $\alpha$ -хлор-о-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 4- Аміно-1-(2-метилбензил)піперидиноксим

4-Аміно-1-(2-метилбензил)піперидиноксим отримують з 4-аміно-1-(2-метилбензил)піперидину і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія с: 4-Аміно-1-(2-метилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(2-метилбензил)піперидин отримують з 4-аміно-1-(2-метилбензил)піперидиноксиму в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-[4-(1-(2-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-метилбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

$R_f$  (хв.)=2,26; чистота 98%; MS (APCI): 503  $M^{+1}$

#### Приклад 45

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2,6-дихлорбензил)піперидину

#### Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2,6-дихлорбензил) піперидин

4-Карбоксамід-1-(2,6-дихлорбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і  $\alpha$ , 2,6-трихлортолуолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(2,6-дихлорбензил)піперидин

4-Аміно-1-(2,6-дихлорбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2,6-дихлорбензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

#### Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(2,6-Дихлорбензил)-піперидон

1-(2,6-дихлорбензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і  $\alpha$ ,2,6-трихлортолуолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(2,6-Дихлорбензил)-4-піперидиноксим

1-(2,6-Дихлорбензил)-4-піперидиноксим отримують з 1-(2,6-Дихлорбензил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія с: 4-Аміно-1-(2,6-дихлорбензил)піперидин

4-Аміно-1-(2,6-дихлорбензил)піперидин отримують з 1-(2,6-дихлорбензил)-4-піперидиноксиму, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил)) піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2,6-дихлорбензил) піперидину (отриманий за способом 1 прикладу 45) і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b,

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2,6-дихлорбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії с.

$R_f$  (хв.)=2,28; чистота 98%; MS (APCI): 557  $M^{+1}$

#### Приклад 46

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидину

#### Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(4-трифторметилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(4-трифторметилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і  $\alpha'$ -хлор- $\alpha$ ,  $\alpha'$ -трифтор-п-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(4-трифторметилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

#### Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(4-Трифторметилбензил)-4-піперидон

1-(4-Трифторметилбензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і  $\alpha'$ -хлор- $\alpha$ ,  $\alpha$ , $\alpha$ -трифтор-п-ксилолу, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(4-Трифторметилбензил)-4-піперидоноксим

1-(4-Трифторметилбензил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(4-трифторметилбензил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія c: 4- Аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидин отримують з 1-(4-трифторметилбензил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії c.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(4-трифторметилбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії b.

Схема А, стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил)піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(4-трифторметилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в прикладі 1, схеми А, стадії c.

$R_f$  (хв.)=2,38; чистота 100%; MS (APCI): 557  $M^{+1}$

Приклад 47

(+/-)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання (R, S)-4-Аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-( $\alpha$ -метилбензил) піперидин

4- Карбоксамід-1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і  $\alpha$ -метилбензилброміду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: (R, S)-4-Аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил) піперидин

(R, S)-4-Аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-( $\alpha$ -метилбензил) піперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(Метилбензил)-4-піперидон

1-( $\alpha$ -Метилбензил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і  $\alpha$ -метилбензилброміду, в основному, як описано вище в прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-( $\alpha$ -Метилбензил)-4-піперидоноксим

1-( $\alpha$ -метилбензил)-4-піперидоноксим отримують з 1-( $\alpha$ -метилбензил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія c: (R, S)-4-Аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидин

(R, S)-4-Аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидин отримують з 1-( $\alpha$ -метилбензил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми С, стадії c.

Схема А, стадія b: 2- Хлор 6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил)піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил) піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, (R, S)-4-аміно-1-( $\alpha$ -метилбензил) піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, схеми А, стадії b.))

Схема А, стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-( $\alpha$ -метилбензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин, в основному, як описано в Прикладі 1, схеми А, стадії c.

Приклад 48

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4- Карбоксамід-1-(3-феноксипропіл) піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-феноксипропіл)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-3-феноксипропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидин

4-Аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-феноксипропіл)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми В, стадії b,

Спосіб 2:

Схема С стадія а: 1-(3-феноксипропіл)-піперидон

1-(3-Феноксипропіл)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-3-феноксипропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(3-феноксипропіл)-піперидоноксим

1-(3-Феноксипропіл)-4-піперидоноксим отримують з 1-(3-феноксипропіл)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми С, стадії b.

Схема С, стадія c: 4- Аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидин

4-Аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидин отримують з 1-(3-феноксипропіл)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, схеми С, стадії c.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 1,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3-феноксипропіл)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в

Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(3-феноксипропіл))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії c.

Приклад 49

2-[Транс-[(4-аміноціклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феноксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2-феноксиетил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-феноксиетил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-феноксиетил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-2-феноксиетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(2-феноксиетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-феноксиетил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-феноксиетил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(2-Феноксиетил)-4-піперидон

1-(2-Феноксиетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-2-феноксиетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(2-Феноксиетил)-4-піперидоноксим

1-(2-Феноксиетил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(2-феноксиетил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С, стадія c: 4- Аміно-1-(2-феноксиетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-феноксиетил)піперидин отримують з 1-(2-феноксиетил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії c.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-феноксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2-феноксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-феноксиетил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феноксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феноксиетил))гаперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-феноксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії c.

Приклад 50

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1 -(2-фенілетил)піперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-фенілетил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-фенілетил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і (2-хлоретил)бензолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4- Аміно-1-(2-фенілетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-фенілетил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-фенілетил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(2- Феніл етил)-4-піперидон

1-(2-фенілетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і (2-хлоретил)бензолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С стадія b: 1-(2-Фенілетил)-4-піперидоноксим

1-(2-Фенілетил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(2-фенілетил)-4-піперидон і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С, стадія c: 4-Аміно-1-(2-фенілетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-фенілетил)піперидин отримують з 1-(2-фенілетил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії c.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-фенілетил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-фенілетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії c.

Приклад 51

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-пропілпіперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-пропілпіперидин

4-Карбоксамід-1-пропілпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор пропану, в основному, як

описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4- Аміно-1-пропілпіперидин

4-Аміно-1-пропілпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-пропілпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С стадія а: 1-Пропіл-4-піперидон

1- Пропіл-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлорпропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С стадія b: 1-Пропіл-4-піперидоноксим

1- Пропіл-4-піперидоноксим отримують з 1-пропіл-4-піперидоноксиму і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С, стадія с: 4-Аміно-1-пропілпіперидин

4-Аміно-1-пропілпіперидин отримують з 1-пропіл-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-пропілпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 52

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклопропілметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-циклопропілметилпіперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-циклопропілметилпіперидин

4-Карбоксамід-1-циклопропілметилпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і (хлорметил)циклопропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-циклопропілметилпіперидин

4-Аміно-1-циклопропілметилпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-циклопропілметилпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(Циклопропілметил)-4-піперидон

1-(Циклопропілметил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і (хлорметил)циклопропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія b: 1- (Циклопропілметил)-4-піперидоноксим

1-(Циклопропілметил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(Циклопропілметил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С. стадія с: 4-Аміно-1-циклопропілметилпіперидин

4-Аміно-1-циклопропілметилпіперидин отримують з 1-(Циклопропілметил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-(Циклопропілметил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-[4-(1-(циклопропілметил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-циклопропілметилпіперидину і триетиламіну, в основному як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклопропілметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклопропілметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-циклопропілметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

R<sub>f</sub>: (хв.)=2,19; чистота 100%; MS (APCI): 454 M<sup>+</sup><sup>1</sup>

Приклад 53

2-[Транс-[4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-піридинілметил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2-піридинілметил) піперидин

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2- піридинілметил) піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-піридинілметил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-піколілхлорид гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-Аміно-1-(2-піридинілметил)піперидин

4-Аміно-1-(2-гаридинілметил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-піридинілметил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(2-Піридинілметил)-4-піперидон

1-(2-Піридинілметил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 2-піколілхлорид гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С, стадія b: 1-(2- Піридинілметил)-4- піперидоноксим

1-(2-Піридинілметил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(2-піридинілметил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.



Приклад 56

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл))метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2,4-диметил-3-хлорметилізоксазолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-Аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин

4-Аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(3-(2,4-Диметилізоксазоліл)метил)-4-піперидон

1-(3-(2,4-Диметилізоксазоліл)метил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 2,4-диметил-3-хлорметилізоксазолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія b: 1-(3-(2,4-Диметилізоксазоліл)метил)-4- піперидоноксим

1-(3-(2,4-Диметилізоксазоліл)метил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С. стадія c: 4-Аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин

4-Аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидин отримують з 1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії c.

Схема А. стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл))метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл))метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія c: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл)метил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл))метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(3-(2,4-диметилізоксазоліл))метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії c.

Приклад 57

(R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання (R, S)-4-Аміно-1-бензил-3-метилпіперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: (R, S)-4-Карбоксамід-1-бензил-3-метилпіперидин

(R,S)-4-Карбоксамід-1-бензил-3-метилпіперидин може бути отриманий з (R,S)-4-карбоксамід-3-метилпіперидину і бензилхлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а, при заміні ізоніпекотаміду (R,S)-4- карбоксамід-3-метилпіперидином.

Схема В. стадія b: (R,S)-4-Аміно-1-бензил-3-метилпіперидин

(R,S)-4-Аміно-1-бензил-3-метилпіперидин отримують з (R,S)-4-карбоксамід-1-бензил-3-метилпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: (R,S)-1-Бензил-3-метил-4-піперидон

(R,S)-1-Бензил-3-метил-4-піперидон отримують з (R,S)-3-метил-4-піперидону і бензилхлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а, замінюючи 4-піперидон на (R,S)-3-метил-4-піперидон.

Схема С. стадія b: (R,S)-1-Бензил-3-метил-4-піперидоноксим

(R,S)-1-Бензил-3-метил-4-піперидоноксим отримують з (R,S)-1-бензил-3-метил-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С. стадія c: (R,S)-4-Аміно-1-бензил-3-метилпіперидин

(R,S)-4-Аміно-1-бензил-3-метилпіперидин отримують з (R,S)-1-бензил-3-метил-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії c.

Схема А. стадія b: (R,S)-2-Хлор-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R,S)-2-Хлор-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, (R,S)-4-аміно-1-бензил-3-метилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія c: (R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з (R,S)-2-хлор-6-[4-(1-бензил-3-метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії c.

Приклад 58 а

(R)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

Схема А, стадія b: (R)-2- Хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R)-2-Хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, (R)-4-аміно-1-бензилпіролідину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія c: (R)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил) піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують

з (R)-2-хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 58b

(S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

Схема А стадія b: (S)-2-Хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

(S)-2-Хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, (S)-4-аміно-1-бензилпіролідину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А стадія с: (S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин

(S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з (3)-2-хлор-6-[3-(1-бензил)піролідиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 59

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-бутилпіперидину

Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4- Карбоксамід-1-бутилпіперидин

4- Карбоксамід-1-бутилпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміну і 1-хлорбутану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-бутилпіперидин

4- Аміно-1-бутилпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-бутилпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-Бутил-4-піперидон

1-Бутил-4-піперидон отримує з 4-піперидону і 1-хлорбутану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія b: 1-Бутил-4-піперидоноксим

1-Бутил-4-піперидоноксим отримує з 1-бутил-4-піперидона і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С. стадія с: 4-Аміно-1-бутилпіперидин

4-Аміно-1-бутилпіперидин отримують з 1-бутил-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-[4-(1-бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-бутилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1- бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-бутил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 60

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-тіометоксиетил)-піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-тіометоксиетил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-2-тіометоксиетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-Аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-тіометоксиетил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(2-Тіометоксиетил)-4-піперидон

1-(2-Тіометоксиетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-2-тіометоксиетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія b: 1-(2-Тіометоксиетил)-4-піперидоноксим

1-(2-Тіометоксиетил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(2-тіометоксиетил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С стадія с: 4- Аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидин отримують з 1-(2-тіометоксиетил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А. стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно) -9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6- дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-тіометоксиетил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-тіометоксиетил)піперидиніламіно)-9-циклопентилпурину, в основному, як

описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 61

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл)етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-2-фенілсульфінілетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(2-Фенілсульфінілетил)-4-піперидон

1-(2-Фенілсульфінілетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-2-фенілсульфінілетану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С стадія b: 1-(2-Фенілсульфінілетил)-4-піперидоноксим

1-(2-Фенілсульфінілетил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(2-фенілсульфінілетил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С стадія с: 4- Аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин

4-Аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидин отримують з 1-(2-фенілсульфінілетил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл) етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл)етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6- дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-фенілсульфінілетил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл)етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл)етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-фенілсульфініл)етил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 62

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1(3-гідроксипропіл) піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-гідроксипропіл)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3-хлор-1-пропанолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4- Аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидин

4- Аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-гідроксипропіл)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(3-Гідроксипропіл)піперидон

1-(3-Гідроксипропіл)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 3-хлор-1-пропанолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія b: 1-(3-Гідроксипропіл)-4-піперидоноксим

1-(3-Гідроксипропіл)-4-піперидоноксим отримують з 1-(3-гідроксипропіл)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b

Схема С, стадія с: 4- Аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидин

4-Аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидин отримують з 1-(3-гідроксипропіл)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл) піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3-гідроксипропіл)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(3-гідрокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 63

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-метокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-метоксипропіл)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-і-(3-метоксипропіл) піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-метоксипропіл)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-3-метоксипропану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-Аміно-1-(3-метоксипропіл)піперидин

4-Аміно-1-(3-метоксипропіл)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-метоксипропіл)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.



Схема С, стадія а: 1-(3-Метоксипропіл)-4-піперидон

Схема С, стадія в: 1-(3- Метоксипропіл)-4-піперидоніксим

Схема С, стадія с: 4- Аміно-1-(3-метоксипропіл)піперидин

Схема А, стадія б: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-метокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-метокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-лопентилпурин

### Приклад 64

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-етокси) пропіл)пшеридиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3-етоксипропіл)піперидину

### Спосіб 1

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамд-1-(3-етоксипропіл)піперидин

Схема В. стадія b: 4-Аміно-1-(3-етоксипропіл)піперидин

Спосіб 2:

Схема С, стадія а: 1-(3-Етоксипропіл)-4-піперидон

Схема С. стадія b: 1-(3-Етоксипропіл)-4-піперидоніксим

Схема С. стадія с: 4-Аміно-1-(3-етоксипропіл)піперидин

Схема А. стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-етокси)пропіл)тперидиніламіно-1-9-циклопентилпурин

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-етокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-лопентилпурин

### Приклад 65

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3-пропокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1 -(3-пропоксипропіл)піперидину

### Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4- Карбоксамід-1-(3-пропоксипропіл) піперидин

Схема В. стадія b: 4- Аміно-1-(3-етоксипропіл)піперидин

Спосіб 2:

Схема С стадія а: 1-(3-Пропоксипропіл)-4-піперидон

Схема С. стадія в: 1-(3-Пропоксипропіл)-4-піперидоніксим

Схема С стадія с: 4-Аміно-1-(3-пропоксипропіл)піперидин

Схема А. стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(3-пропокси)пропіл) піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2- Хлор-6-[4-(1-(3-пропокси)пропіл)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-

### Спосіб 1







[illegible]







Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-бутоксипентил))піперидиніламіно]-9-

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-бутоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(5-бутоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

2-[Транс-(4-аміноциклогексил) аміно]-6-[4-(1-(5-бензилоксицентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпури  
Отримання 4-Аміно-1-(5-бензилоксицентил)піперидину

4-Карбосамід-1-(5-бензилоксипентил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-5-бензилоксипентану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

4-Аміно-1-(5-бензилоксипентил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(5-бензилоксипентил)піперидину, згідно з Прикладом 38, Схеми В, стадії b.

1-(5-Бензилоксипентил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-5-бензилоксипентану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

1-(5-Бензилоксипентил)-4-піперидонoxим отримують з 1-(5-бензилоксипентил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

4-Аміно-1-(5-бензилоксипентил)піперидин отримують з 1-(5-бензилоксипентил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38. Схеми С, стадії с.

2-Хлор-6-[4-(1-(5-бензилоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(5-бензилоксипентил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема 4. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноішклогексил)аміно]-6-[4-(4-(5-бензилоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-амноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-бензилоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(5-бензилоксипентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил))піперидиніламіно]-9-

Отримання 4-Аміно-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидину

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидин

4-Карбосамід-1-(5-(2-фенілетіленокс)пентил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-5-(2-фенілетіленокс)пентану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

4-Аміно-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидинотримують з 4-карбоксамід-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема С. стадія а: 1-(5-(2-Фенілетиленокси)пентил)-4-піперидон

1-(5-(2-Фенілетиленокси)пентил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-5-(2-фенілетиленокси)пентану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія б: 1-(5-(2-Фенілетиленокси)пентил)-4-піперидоноксид 1-(5-(2-Фенілетиленокси)пентил)-4-піперидоноксид отримують з 1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38. Схеми С. стадії б.

4-Аміно-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидин отримувати з 1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)-4-піперидиноксамису, в основному, як описано вище в Прикладі 38. Схеми С. стадії с

2-Хлор-6-[4-(1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил)-піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-(2-фенілетиленокси)пентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-(2-фенілетіленокси)пентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(5-(2-фенілетіленокси)пентил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1. Схеми А, стадії с.

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(5-(3-фенілпропіленокси)пентил))піперидиніламіно]-9-

Отримання 4-Аміно-1-(5-(3-фенілпропіленокси)пентил)піперидину

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(5-(3-фенілпрошленокси)лентил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(5-(3-фенілпропіленокси)пентил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-

1-(6-гідроксигексил)-4-піперидоноксим отримують з 1-(6-гідроксигексил)-4-піперидону і гідроксиламінів гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38. Схеми С, стадії b.



2-[Транс-(4-аміноциклогексил) аміно]-6-[4-(1-(6-пропокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин  
Отримання 4-Аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидину

### Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(6-пропоксигексил) піперидин

4-Карбоксамід-1-(6-пропоксигексил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-6-пропоксигексану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія в: 4-Аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидин

4-Аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(6-пропоксигексил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(6-пропоксигексил)-4-піперидон

1-(6-Пропоксигексил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-6-пропоксигексану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія в: 1-(6-пропоксигексил)-4-піперидоноксим

1-(6-Пропоксигексил)-4-піперидонксим отримують з 1-(6-пропоксигексил)-4-піперидону і гідроксиламіну гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії b.

Схема С. стадія с: 4-Аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидин

4-Аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидин отримують з 1-(6-пропоксигексил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А стадія b: 2- Хпор-6-(4-(1-(6-пропокси)гексил) піперидиніламіної-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(6-пропокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(6-пропоксигексил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А стадія с: 2-[Транс-(4-амноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-пропокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-амноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-пропокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(6-пропокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

### Приклад 93

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-бутоксигексил)піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(6-бутоксигексшгіпщеридину

### Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(6-бутоксигексил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(6-бутоксигексил)піперидин може бути отриманий з ізонікотаміду і 1-хлор-6-бутоксигексану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія б: 4- Аміно-1-(6-бутоксигексил)піперидин

4-Аміно-і-(6-бутоксигексил) піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(6-бутоксигексил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С стадія а: 1-(6-бутоксигексил)-4-піперидон

1-(6-Бутоксигексил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 1-хлор-6-бутоксигексану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія в: 1-(6-бутоксигексил)-4-піперидоноксим

1-(6-Буксогекснл)-4-пнперндонокснм отрнмують з 1-(6-буксогекснл)-4-пнперндоу н гндрокснлнмн гндрохлорнду, в основному, як описано внще в Прнкладн 38, Схеми С, стаднн б.

Схема С. стадія с: 4- Аміно-1-(6-бутоксигексил)піперидин

4-Аміно-1-(6-бутоксигексил)піперидин отримують з 1-(6-бутоксигексил)-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А. стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-(6-бутоксигексил) піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(6-бутоксигексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(6-бутоксигексил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-бутоксигексил)піперидиніламіно)-9-циклопентил]пурин

2-[Транс-(4-амінопиклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-бутоксигексил)піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(6-бутоксигексил)піперидиніламіно)]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

### Приклад 94

2-[Транс-(4-амінопиклогексил)аміно]-6-[4-(1-(6-бензилокси)гексил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(6-бензилоксигексил)піперидину

### Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(6-бензилоксигексил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(6-бензилоксигексил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 1-хлор-6-бензилоксигексану, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-Аміно-1-(6-бензилоксигексил)піперидин

4-Аміно-1-(6-бензилоксигексил)піперидин отримують з 3-карбоксамід-1-(6-бензилоксигексил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(6-бензилоксигексил)-4-піперидон

2-Хлор-6-[4-(1-(6-(3-фенілпропіленокси)гексил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-(2-гідроксиетиленокси)етил)піперидин





[illegible]

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(4-N,N-диетиламінобутил)піперидин

Схема С. стадія b: 1-(2-N,N-дипропіламіноетил)-4-піперидоноксим

Схема	A.	стадія	с:	2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-	N,N-
-------	----	--------	----	---	------

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(4-N, N-дипропіламінобутил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(4-N, N-дипропіламінобутил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3-N,N-дибутиламінопропіл) піперидин

[illegible]



[illegible]



4-Аміно-1-(4-N,N-ди-(2-фенілетилен)амінобутил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(4-N,N-ди-(2-

1-(2-N,N-ди-(3-фенілпропілен)аміноетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 2-N,N-ди-(3-фенілпропіленаміно) етилхлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38. Схеми С, стадії а.







[illegible]

Спосіб 2:





[illegible]

циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-(1-(4-метил)піперазиніл)етил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 140

(R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидишламіно)-9-циклопентилпурин

Отримання (R,S)-4-Аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: (R,S)-4-Карбоксамід-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин

(R,S)-4-Карбоксамід-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і (R,S)-1-гідрокси-2-хлоретоксibenзолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія б: (R,S)-4-Аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин

(R,S)-4-Аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин отримують з (R,S)-4-карбоксамід-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії б.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: (R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидон

(R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидон отримують з 4-піперидону і (R,S)-1-гідрокси-2-хлоретилбензолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія б: (R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидон оксим (R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидон оксим отримують з (R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії б.

Схема С. стадія с: (R,S)-4-Аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин (R,S)-4-Аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидин отримують з (R,S)-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)-4-піперидон оксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А. стадія б: (R,S)-2-Хлор-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R,S)-2-Хлор-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, (R,S)-4-аміно-1-(2-феніл-2-гідроксиетил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії б.

Схема А. стадія с: (R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

(R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з (R,S)-2-хлор-6-[4-(1-(2-феніл-2-гідроксиетил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 141

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин 4-Карбоксамід-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 5-хлорметил-1, 3-бензодіоксолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія б: 4-Аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин

4-Аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії б.

Спосіб 2:

Схема С. стадія а: 1-(3,4-метилendioкси)бензил-4-піперидон

1-(3,4-Метилendioкси)бензил-4-піперидон отримують з 4-піперидону і 5-хлорметил-1, 3-бензодіоксолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії а.

Схема С. стадія б: 1-(3,4-метилendioксибензил)-4-піперидон оксим

1-(3,4-Метилendioксибензил)-4-піперидон оксим отримують з 1-(3,4-метилendioксибензил)-4-піперидону і гідроксиламін гідрохлориду, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії б.

Схема С. стадія с: 4-Аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин

4-Аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидин отримують з 1-(3,4-метилendioксибензил)-4-піперидон оксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А. стадія б: 2-Хлор-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3,4-метилendioксибензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії б.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(3,4-метилendioксибензил))піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 142

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-бензимидазолініл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

Отримання 4-Аміно-1-(2-бензимидазолініл)метилпіперидину

Спосіб 1

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-бензимидазолініл)метилпіперидин

4-Карбоксамід-1-(2-бензимидазолініл)метилпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-(хлорметил) бензимидазолу, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.



4-Аміно-1-(2-тіофеніл)метилпіперидин отримують з 1-(2-тіофеніл)метил-4-піперидоноксиму, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми С, стадії с.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-(1-(2-тіофеніл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-(2-тіофеніл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-тіофеніл)метилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-тіофеніл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-(2-тіофеніл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2-хлор-6-[4-(1-(2-тіофеніл)метил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

Приклад 145 а

Транс-2[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: Транс-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин

Транс-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурином, транс-4-(аміно)циклогексанолу і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: Транс-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Транс-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з транс-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

CIMS(NH<sub>3</sub>) 414(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=3,25

Приклад 145b

Цис-2[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: Цис-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин

Цис-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурином, цис-4-(аміно)циклогексанолу і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: Цис-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Цис-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з цис-2-хлор-6-[(4-гідрокси)циклогексиламіно]-9-циклопентилпурином, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

CIMS(NH<sub>3</sub>) 414(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=3,25

Приклад 146

(R,S)-2[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: (R,S)-2-хлор-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурин

(R,S)-2-хлор-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурином, (R,S)-2-гідроксиметил-1-аміноциклопентану і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: (R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

(R,S)-2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з (R,S)-2-хлор-6-[(1-гідроксиметил)циклопентиламіно]-9-циклопентилпурином, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

CIMS(NH<sub>3</sub>) 414(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=3,27

Приклад 147

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурином, 2,4-дихлорфенілгідазину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурин дигідрохлорид отримують з 2-хлор-6-(2,4-дихлорфенілгідазино)-9-циклопентилпурином, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

CIMS(NH<sub>3</sub>) 475(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=3,49

Приклад 147-а

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(1-нафтил)-метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамш-1-(1-нафтил)метилпіперидин

4-Карбоксамід-1-(1-нафтил)метилпіперидин може бути отриманий з ізонікотаміду і 1-

(хлорметил)нафталіну (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-аміно-1-(1-нафтил)метилпіперидин

4-аміно-1-(1-нафтил)метилпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(1-нафтил)метилпіперидину, в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А. стадія b: 2-хлор-6-[4-[1-(1-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-хлор-6-[4-[1-(1-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(1-нафтил)метилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(1-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(1-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(1-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 539(MH<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=2,33

Приклад 147-b

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-трифторметилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-трифторметилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-(трифторметил) бензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-аміно-1-(2-трифторметилбензил)піперидин

4-Аміно-1-(2-трифторметилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-трифторметилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-трифторметилбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 557 (M<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub> (хв. )=2,29

Приклад 147-с

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3,5-диметоксибензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3,5-диметоксибензил) піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3,5-диметоксибензилхлориду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-аміно-1-(3,5-диметоксибензил)піперидин

4-аміно-1-(3,5-диметоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3,5-диметоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3,5-диметоксибензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(3,5-диметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 549 (M<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=2,27

Приклад 147-d.

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,5-біс(трифторметил)бензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В. стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3,5-біс(трифторметил)бензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3,5-біс(трифторметил)бензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і біс(3,5-трифторметил)бензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В. стадія b: 4-аміно-1-(3,5-біс(трифторметил)бензил) піперидин

4-аміно-1-(3,5-біс(трифторметил)бензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3,5-біс(трифторметил)бензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А. стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(3,5-біс(трифтормети)бензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(3,5-біс(трифтормети)бензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-



4-Карбоксамід-1-(2-фторбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-фторбензилброміду

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-хлор-6-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин  
2-Хлор-6-[4-[1-(2-хлор-6-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-хлор-6-фторбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.



Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-хлор-6-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-хлор-6-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-[1-(2-хлор-6-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 541 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,22$

Приклад 147-о

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3,4-дихлорбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3,4-дихлорбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3,4-дихлорбензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(3,4-дихлорбензил)піперидин

4-аміно-1-(3,4-дихлорбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3,4-дихлорбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3,4-дихлорбензил)гаперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-[1-(3,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 557 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,33$

Приклад 147-р

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-нафтил)метилпіперидин

4-Карбоксамід-1-(2-нафтил)метилпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і (2-хлорметил)нафталіну (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2-нафтил)метилпіперидин

4-аміно-1-(2нафтил)метилпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-нафтил)метилпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-нафтил)метилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-[1-(2-нафтил)метил]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 539 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,30$

Приклад 147-q

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксил1-(2-метоксибензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-метоксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-метоксибензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2-метоксибензил)піперидин

4-аміно-1-(2-метоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-метоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-метоксибензил)пшеридину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Приклада 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2-метоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

А, стади с.

APCI: 519( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,19$

Приклад 147-г

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)]-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2,5-дихлорбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2,5-дихлорбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2,5-дихлорбензилхлориду (що поставляється Lancaster), в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2,5-дихлорбензил)піперидин

4-аміно-1-(2,5-дихлорбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2,5-дихлорбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-хлор-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)]-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-хлор-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)]-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2,5-дихлорбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)1-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин]тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)]-швперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2,5-дихлорбензил)]-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

АПСГ. 557 ( $M^{+1}$ )

$R_f(x.v.)=2,22$

Приклад 147-с

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклогексилметил)-піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-циклогексилметилпіперидин

4-Карбоксамід-1-циклогексилметилпіперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і циклогексилметилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-циклогексилметилпіперидин

4-аміно-1-циклогексилметилпіперидин отримують з 4-карбоксамід-1-циклогексилметилпіперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-циклогексилметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-циклогексилметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-циклогексилметилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклогексилметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-циклогексилметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-(1-циклогексилметил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

АПСГ: 495 ( $M^{+1}$ )

$R_f(x.v.)=2,25$

Приклад 147-т

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-хлор-4-фторбензилхлориду (Lancaster, що поставляється або Acros), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидин

4-аміно-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-хлор-4-фторбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2-хлор-4-фторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

АПСГ: 541 ( $M^{+1}$ )

$R_f(x.v.)=2,28$

Приклад 147-у

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3,4-дифторбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(3,4-дифторбензил) піперидин

4-Карбоксамід-1-(3,4-дифторбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3,4-дифторбензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

2-Хлор-6-[4-[1-(2,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2,4-дихлорбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2,4-дихлорбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 557 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,31$

Приклад 147-у

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4- Карбоксамід-1-(3-хлор-4-метилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-хлор-4-метилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3-хлор-4-метилбензилхлориду, (що поставляє Pfaltz-Bauer ), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(3-хлор-4-метилбензил) піперидин

4-аміно-1-(3-хлор-4-метилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-хлор-4-метилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(3-хлор-4-метилбензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(3-хлор-4-метилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 537 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,25$

Приклад 147-z

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(4-трифторметоксибензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(4-трифторметоксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 4-трифторметоксибензилброміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(4-трифторметоксибензил) піперидин

4-аміно-1-(4-трифторметоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(4-трифторметоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2- Хлор-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6- дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(4-трифторметоксибензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-[1-(4-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 573 ( $M^{+1}$ )

$R_f(\text{хв.})=2,23$

Приклад 147-aa

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В, стадія а: 4-Карбоксамід-1-(2,4-біс-трифторметилбензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2,4-біс-трифторметилбензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і біс(2,4-трифторметилбензил)броміду (Aldrich, що поставляється Chemical Company), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2,4-біс-трифторметилбензил) піперидин

4-аміно-1-(2,4-біс-трифторметилбензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2,4-біс-трифторметилбензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2,4-біс-трифторметилбензил) піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А, стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2,4-біс-трифторметилбензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 625 ( $M^{+1}$ )

R<sub>f</sub>(хв.)=1,44

Приклад 147-ab

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В. стадія а: 4- Карбоксамід-1-(2-трифторметоксибензил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(2-трифторметоксибензил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 2-(трифторметокси) бензилброміду (Fluorochem, що поставляється Ltd.), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а.

Схема В, стадія b: 4-аміно-1-(2-трифторметоксибензил) піперидин

4-аміно-1-(2-трифторметоксибензил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(2-трифторметоксибензил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину, 4-аміно-1-(2-трифторметоксибензил)піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(2-трифторметоксибензил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 573 (M<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=2, 26

Приклад 147-ac

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид-N-Бензил-4-(амінометил)піперидин

N-Бензил-4-(амінометил)піперидин отримують з 4-(амінометил)піперидину (Aldrich, що поставляється Chemical Company) як описано L.G. Humber [J. Med. Chem, 9,441-443 (1966)]

Схема А стадія b: 2-Хлор-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 1,6-дихлор-9-циклопентилпурину, N-бензил-4-амінометилпіперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-Хлор-6-[4-(1-бензил)піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано вище в прикладі 1, схеми А, стадії с.

APCI: 503 (M<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=2,24

Приклад 147-ad

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

Схема В. стадія а: 4- Карбоксамід-1-(3-феноксibenзил)піперидин

4-Карбоксамід-1-(3-феноксibenзил)піперидин може бути отриманий з ізоніпекотаміду і 3-феноксibenзилхлориду (Lancaster, що поставляється), в основному, як описано вище в прикладі 38, Схеми В, стадії а

Схема В. стадія b: 4-аміно-1-(3-феноксibenзил)піперидин

4-аміно-1-(3-феноксibenзил)піперидин отримують з 4-карбоксамід-1-(3-феноксibenзил)піперидину, в основному, як описано вище в Прикладі 38, Схеми В, стадії b.

Схема А, стадія b: 2-Хлор-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин

2-Хлор-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин отримують з 2,6-дихлор-9-циклопентилпурину- 4-аміно-1-(3-феноксibenзил)]піперидину і триетиламіну, в основному, як описано вище в Прикладі 1, Схеми А, стадії b.

Схема А. стадія с: 2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид

2-[Транс-(4-аміноциклогексил)аміно]-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурин тригідрохлорид отримують з 2-хлор-6-[4-[1-(3-феноксibenзил)]піперидиніламіно]-9-циклопентилпурину, в основному, як описано в Прикладі 1, Схеми А, стадії с.

APCI: 581 (M<sup>+</sup>)

R<sub>f</sub>(хв.)=2,35

Термін "пухлинне захворювання", що використовується тут, стосується аномального стану або стану, що характеризується проліферацією, що неконтролюється. Пухлинне захворювання включає лейкоз, карциноми і аденокарциноми, саркоми, меланоми і змішані типи неоплазм.

Лейкоз включає, але не в порядку обмеження, гострий лімфобластичний, хронічний лімфоцитарний, гострий мієлобластичний і хронічний мієлоцитарний лейкоз.

Карциноми і аденокарциноми включають, але не в порядку обмеження, ракові пухлини шиї, молочної залози, простати, стравоходу, шлунку, тонкої кишки, ободової кишки, яєчника і легень.

Саркоми включають, але не в порядку обмеження, остеоми, остеосаркому, ліпому, ліпосаркому, гемангіоми і гемангіосаркому.

Меланоми включають, але не в порядку обмеження, амеланотичну і меланотичну меланоми.

Змішані типи неоплазм включають, але не в порядку обмеження, карциносаркому, групу лімфоїдної

тканини, фолікулярний ретикулум, клітинну саркому і хворобу Ходжкіна.

Термін "терапевтично ефективна кількість" сполуки формули (I) стосується кількості, яка є ефективною при введенні пацієнту в разовій або багаторазовій дозі для регулювання росту неоплазм або метастазів пухлин або попередження апоптозу. Терапевтично ефективну кількість сполуки даної формули потрібно варіювати в залежності від віку, ваги, типу потребуемого лікування неоплазм, поєднання інших протипухлинних засобів і інших критеріїв, добре відомих фахівцям в даній області, використовуючи стандартні клінічні і лабораторні тести і методики. Терапевтично ефективна кількість сполуки даної формули повинна змінюватися в залежності від типу сприйнятливих до апоптозу клітин, місцеположення інфаркту, а так само віку, ваги і інших критеріїв, добре відомих фахівцям в даній області.

Термін "регулювання росту" неоплазми стосується сповільнення, припинення, затримання і зупинки росту неоплазми або метастазів неоплазми. Термін "регулювання росту" неоплазми відноситься також до ліквідації неоплазми або метастазів неоплазми.

Ефективною кількістю сполуки даної формули є така кількість, яка ефективна при введенні пацієнту в разовій або багаторазовій дозі для забезпечення протипухлинного впливу або попередження апоптозу. "Протипухлинний вплив" означає сповільнення, припинення, попередження або знищення подальшого росту клітин неоплазми.

Ефективна протипухлинна кількість сполуки даної формули легко може бути визначена лікуючим діагностом, як фахівцем в даній області, із застосуванням відомих методик і переглядом результатів, отриманих при аналогічних обставинах. При визначенні ефективної кількості лікуючим діагностом враховується ряд чинників, що включають, але не в порядку обмеження, особливості ссавця: його розмір, вік і загальний стан здоров'я; конкретне захворювання, міру виразки або стан захворювання; індивідуальну реакцію пацієнта; конкретну сполуку даної формули, що вводиться; спосіб введення; характеристики біологічної доступності препарату, що вводиться; вибрану схему введення лікарського засобу; застосування супутніх лікарських засобів і інші важливі обставини.

Подальший варіант втілення даного винаходу включає спосіб профілактичного лікування пацієнта при ризику розвитку пухлинного захворювання, що включає введення профілактично ефективної протипухлинної кількості сполуки даної формули. Термін "пацієнт при ризику розвитку пухлинного захворювання" стосується пацієнта, який внаслідок встановленої генетичної схильності до неоплазм, мав або має в цей час неоплазми, зазнавав впливу з боку канцерогенних засобів, харчування, має вікові або інші чинники ризику, пов'язані з розвитком пухлинного захворювання. Переважно в число пацієнтів з ризиком розвитку пухлинного захворювання входять пацієнти, що мають позитивну реакцію на онкогенні віруси, знаходяться у відновному періоді після лікування неоплазм, використовують тютюнові продукти або мали раніше доступ до канцерогенів, таких як азбест, дають позитивну реакцію на різні пухлинні ген-маркери.

Онкогенними вірусами є віруси, пов'язані з раковими пухлинами. Наприклад, віруси курячої саркоми Роуза, кролячої папіломи Шопа, мишачого лейкозу є тваринними вірусами, які, як встановлено, причетні до розвитку різних ракових пухлин. Папіломавіруси людини пов'язані з раком статевих органів. Контагеозні віруси молюсків пов'язані з інфекційними пухлинами молюсків. JC-вірус, паповірус людини, пов'язаний з порушеннями ретикулоендотеліальної системи, такими як лейкоз і лімфома. Ретровіруси людини, такі як Т-клітинний лімфотропний вірус людини (HTLV) типів 1 і 2 пов'язані з деяким лейкозом людини і лімфомами. Віруси імунodefіциту людини (HIV) типів 1 і 2 викликають СНІД. Epstein-Barr вірус пов'язаний з різними злоякісними пухлинами, що включають карциному носоглотки, африканську лімфому Беркіта і лімфоми у реципієнтів трансплантованих імуносупресивних органів.

Ген-маркери визначають мутації, перебудови і тому подібне в BRCA 1, bcl-1/PRAD1, циклін D1/CCND1, p16, cdk4, особливо Arg24Cys-мутацію, p16<sup>INR4a</sup>. Ген-маркери пов'язані з схильністю до різних неоплазм. Наприклад, зміни в BRCA 1-гені пов'язані з підвищеним ризиком ракової пухлини молочної залози і яєчників. Інші ген-маркери включають зміни в MMSC1 гені, який взаємодіє з MMCA1 геном ракової пухлини головного мозку і простати, в CstP гені, який пов'язаний з BRACA 1 геном в раковій пухлині молочної залози і яєчників, зв'язує BRCA 1 гени і пов'язаний з E1A онкогенним шляхом, і в MKKS гені, що є регулюючим клітинний цикл геном, який діє як супресор новоутворення в раковій пухлині легень, активуючи апоптоз. Пацієнти з ризиком розвитку пухлинного захворювання включають також пацієнтів з надсинтезом різних білків клітинного циклу, включаючих cdk4, цикліни B1 і E. Пацієнти з ризиком розвитку пухлинного захворювання включають також пацієнтів з підвищеними рівнями пухлинних маркерів. Відомі пухлинні маркери включають специфічний антигенний простати (PSA) і плазменний інсуліноподібний чинник росту-1 (IGF-1), простати, що є маркерами ракової пухлини. Протеїни ядерної оболонки (NMPs) пов'язані з наявністю ракової пухлини, особливо, ракової пухлини сечового пузиря і ободової кишки.

Передбачається, що ефективна кількість сполуки даної формули варіюється в межах приблизно від 25 нанограм на кілограм ваги тіла в день (нг,кг,день) 500мг,кг,день. Переважні ефективні кількості сполуки даної формули складають приблизно від 1мг,кг,день до 500мг,кг,день. Більш переважні кількості сполуки за формулою складають приблизно від 1мг,кг,день до 50мг,кг,день.

Сполука даної формули може бути введена в будь-якій формі або будь-яким способом, завдяки чому, сполука є біологічно доступною в ефективних кількостях. Сполуки даної формули можуть вводитися пероральним або парентеральним шляхами. Сполуки даної формули можуть бути введені перорально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, черезшкірно, через ніс, ректально, через око і тому подібне. Переважне пероральне введення.

Будь-який фахівець в даній області за отриманням фармацевтичних складів легко може визначити можливі форми сполуки даної формули, враховуючи конкретні характеристики сполуки, вимагаюче лікування захворювання, стадію захворювання, реакцію інших пацієнтів і інші необхідні обставини.

Сполуки даної формули можуть бути об'єднані з носіями, ексципієнтами або іншими сполуками і, для отримання композицій сполуки даної формули. Вказана композиція включає сполуки даної формули в суміші або іншим чином об'єднана з одним або більш інертними носіями. Вказані композиції використовуються,

наприклад, як загальноприйняті засоби для безпечного перевезення або зберігання сполуки даної формули. Інертним носієм є матеріал, який не розкладається і не вступає в ковалентний зв'язок із сполуками за формулою. Інертний носій може бути твердим, напівтвердим або рідким матеріалом. Переважними носіями є вода, водні буфери, органічні розчинники і фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти. Переважно водні буфери забезпечують буферну область, при якій сполука даної формули не розкладається. Переважні буферні інтервали складають приблизно від pH 4 до pH 9. Переважними органічними розчинниками є ацетонітрil, етилацетат, гексан.

Фармацевтична композиція сполуки даної формули включає вказані сполуки в суміші або іншим шляхом об'єднана з одним або більш фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом. Фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт може бути твердим, напівтвердим або рідкою речовиною, яка може служити як розчинник або середовище для сполуки даної формули. Відповідні фармацевтично прийнятні носії або ексципієнти добре відомі фахівцям в даній області.

Фармацевтична композиція даної сполуки повинна бути адаптована до способу введення. Якщо способом введення служить пероральний, парентеральний або місцевий, то переважною фармацевтичною композицією є таблетка, коржик, капсула, еліксир, сироп, облатка, жувальна гумка, супозиторій, розчин або суспензія.

Переважна пероральна фармацевтична композиція включає сполуки даної формули з інертним розріджувачем або істивним носієм. Переважними формами пероральних фармацевтичних композицій є таблетки, коржики, капсули, еліксири, сиропи, облатки, жувальна гумка, розчини або суспензії.

Переважні фармацевтичні композиції містять приблизно від 4% до 80% даної сполуки. Переважні фармацевтичні композиції містять сполуки даної формули в кількості приблизно від 50нг до 500мкг; більш переважні фармацевтичні композиції містять сполуки даної формули в кількості приблизно від 1мкг до 200мкг.

Сполука даної формули може бути введена окремо або в формі фармацевтичної композиції в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами.

У даному описі використані наступні позначення: мг, міліграм; мкг, мікрограм; нг, нанограм, ТЕА, триетиламін; ммоль, мілімоль; мл, мілілітр; С за Цельсієм; г, година; ТШХ, тонкошарова хроматографія; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, метилхлорид; MeOH, метанол; EtOH, етанол; N, нормальність; HCl, хлористий водень; ТФО, трифтороцтова кислота; DIEA, діізопропілетиламін; RT PCR, реакція реверсу транскрипції ланцюга полімерази; HEPES, 4-(2-гідроксиетил)-1-піперазинетансульфокислота; MgCl<sub>2</sub> магнійхлорид; EGTA, етиленгіколь-біс (β-аміноетилловий ефір)- N, N, N', N'-тетраоцтова кислота; EDTA, етилендіамінтетраоцтова кислота; DTT, дитіотрітол; MOI, множинність інфекції; NaF, натрійфторид; BSA, бичачий сировоточний альбумін; п.о. (р.о.), пероральний (о), в.в. (і.в.), внутрішньовенний (о), п. к. (с. с), підшкірний (о).

Приклад 148

Випробування циклін-залежної кінази 4

Значення IC<sub>50</sub> інгібування cdk-4 отримані наступним способом:

Субстрат:

Злитий білок глутатіон-3- трансферази-ретінобластоми (GST-Rb) (Kaelin, W.G., Jr., et al., Cell 64:521-532,1991) отримують від Dr. William Kaelin. GST-Rb отриманий трансформацією E. Coli з плазмідною рGEX-Rb (379-928). Трансформовані бактерії вирощують до насичення, потім розчиняють YT-бульйоном і інкубують при 37°C протягом 2г. Білок індують інкубацією з 0,1мМ ізопропілтіоглікозиду протягом 3г. Після осадження центрифугуванням клітини лізують, обробляючи ультразвуком в STE буфері (0,1мМ NaCl, 10мМ Tris, pH 8,0, 1мМ EDTA), що містить 10% саркозилу. Отриману масу з фрагментів клітин видаляють центрифугуванням і лізат інкубують з глутатіонсефарозою при 4°C. Мікробуси промивають кіназним буфером і потім роблять кількісний підрахунок Coomassie blue-забарвлених білків, відділених SDS-PAGE, використовуючи білковий стандарт відомої концентрації.

Експресія СРК4/цикліну Рів клітинах комах:

Людську циклін-залежну кіназу 4 (cdk-4) клонують RT PCR, використовуючи вироджені праймери, засновані на відомій послідовності амінокислот (Matsushima, H, et al- Cell. 71:323-334, 1992). кДНК для цикліну людини D1 клонують RT PCR, використовуючи геном ДНК від клітин MCF-7. Послідовність відповідає відомій послідовності (Xiong, Y., et al., Cell, 65:691-699, 1991). Як кДНК для cdk-4, так і циклін D1 клонують в pFastBac (Life Technologies) і рекомбінантну Bacmid ДНК, що містить кДНК, отримують шляхом специфічної транспозиції, використовуючи Bac-to-Bac бакуловірусну експресійну систему, що поставляється Technologies (№ за каталогом 10359-016), Bacmid ДНК використовують для трансфекції Sf9 клітин комах, отримуючи рекомбінантний вірус. Після гемолізного очищення вірусу, вірусні препарати ампліфікують до досягнення матричних розчинів з високим титром. Встановлено, що оптимальна соекспресія рекомбінантних білків досягається з MOI 0,1 як для cdk4, так і для цикліну D1, при 72г постінфікування.

Лізати отримують лізисом Sf9 клітин, су інфікованих як cdk-4, так і циклін D1, в 50мМ HEPES, pH 7,5, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ DTT, 0,1мМ фенілметилсульфонілфториду, 5мг,мл апротиніну і 5мг,мл лейпептину, використовуючи посудину Пара при тиску азоту 500фунт,кв.дюйм протягом 5хв. при 4°C. Нерозчинений матеріал піддають седиментації при 10000x g течія 20хв. при 4°C. До супернатанту додають гліцерин до 10% і зберігають при -80°C в аліквотах.

Випробування кінази

Заздалегідь змочені Millipore Multiscreen 96-луночні фільтрувальні планшети (0,65мкм Durapore фільтри) з 200мкл кіназного буферу (50мМ HEPES, pH 7,5, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EGTA). GST-Rb (0,5мкг), пов'язаний з глутатіон-сефарозними мікробусами, додають по 50мкл на лунку і розчин видаляють за допомогою вакууму. Для одного тесту використовують 50мМ HEPES, pH 7,5, 10мМ MgCl<sub>2</sub>, 1мМ EDTA, 1мМ DTT, 1мМ EGTA, 10мМ β-гліцерофосфату, 0,1мМ ортованадату натрію, 0,1мМ NaF, 0,25% BSA, 10мкМ ATP і 0,25мкКюри [γ<sup>33</sup>P]- ATP. Додають 0,1мкг cdk4/цикліну D1 (лізат клітин комах) для ініціації випробування. Інкубують 30хв. при 37°C. Завершують реакцію фільтруванням на Millipore Vacuum Manifold. Чотири рази промивають TNEN (20мМ Tris, pH 8,0, 100мМ NaCl, 1мМ EDTA, 0,5% нонідет P-40). Після висушування планшетів при кімнатній температурі, фільтрувальні планшети вміщують в кріпильні плиточки (Packard) і до кожної лунки додають 40мкл Microscint-O®

(Packard). Перед зчитуванням на Top Count сцинтиляційному лічильнику планшети покривають наду Top Seal A плівкою.

Результати приведені в таблиці 1.

Приклад 149

Вивчення інгібування cdk2.

Значення  $IC_{50}$  за інгібуванням cdk-2 отримані наступним способом:

Дослідження циклін-залежної кінрази-2

Субстрат: GST-Rb. як описано вище для cdk4/цикліну D1

Експресія CPK2/цикліну E в клітинах комах:

Рекомбінантні бакуловіруси для людського cdk2 і цикліну E отримують від Dr. David Morgan at UC, Berkely (Desai, D. Et al. Molec. Biol. Cell, 3:571-582, 1992). Оптимальну . соекспресію в клітинах комах отримують за MOI's 0,1 і 1,0 для cdk2 і цикліну E, відповідно, протягом 72 часового постінфікування.

Випробування кінрази:

Умови випробування для cdk2/цикліну E ідентичні умовам для cdk2/цикліну D1, включаючи субстрат. Концентрація рекомбінанта cdk2/цикліну E у випробуванні становить 0,1мкг на 100мкл проби. Інкубацію проводили 30хв при 30°C.

Результати приведені в таблиці 1.

Приклад 150

Протокол випробування cdk7/цикліну H

Субстрат: пептидний субстрат  $H_2N\text{-}RRR(YSPTSPS)_4\text{-COOH}$  на основі CTD послідовності РНК-полімерази II

Експресія CPK7/цикліну H в клітинах комах:

cdk-7 Людини клонують шляхом реверсної транскрипції PCR. Послідовність узгодиться з відомою послідовністю Tassan, J.P., et al., J. Cell Biol. 127:467-478. 1994 і Darbon, J.M.et al, Oncogene. 9:3127-3138. 1994. кДНК для цикліну H також клонують реверсною транскрипцією PCR і послідовність узгодиться з відомою послідовністю Fisher & Morgan, Cell, 78:713-724, 1994. Рекомбінантну Bacmid ДНК і вірусні матричні розчини отримують як описано вище для cdk4 і цикліну D1. Оптимальна соекспресія досягається при MOI's 1 і 2 для cdk7 і цикліну H, відповідно, протягом 48 годинного постінфікування.

Випробування кінрази:

Аналіз визначає фосфорилювання пептидного субстрату (розташованого на С-кінцевому відрізку РНК-полімерази II) циклін-залежної кіназою 7, активованої цикліном H.  $[^{33}\text{P}]$ - фосфат переноситься ферментом з  $[^{33}\text{P}]$ -АТФ на пептидний субстрат. Аналіз проводять в 96 V-подібних луночних планшетах, потім після закінчення реакції, реакційну суміш переносять в Millipore Multiscreen фосфоцелюлозні фільтрувальні планшети. Після промивання розчином фосфорної кислоти білок утримується на фосфоцелюлозній мембрані.

Методика:

Випробування на білок проводять в 96 V-подібних луночних планшетах в загальному об'ємі 100мкл.

Для одного тесту використовують 15мкМ АТФ, 0,5мкМюри  $[^{33}\text{P}]$ - АТФ, 50мМ Hepes, pH 7,5, 10мМ  $\text{MgCl}_2$ , 1мМ EDTA, 1мМ DTT, 10мМ (В-гліцерофосфату, 0,1мМ ортованадату натрію, 0,1мМ NaF, 10мкМ білкового субстрату. Для ініціації випробування додають 0,125нг cdk7 і цикліну H (лізат клітин комах). Інкують 5хв при 24°C. Завершують реакцію додаванням до кожної лунки 40мкл охолодженої 300мМ фосфорної кислоти. Потім вміст V-образної лунки переносять в Millipore Multis 96-луночні фосфоцелюлозні фільтрувальні планшети. Після перемішування протягом 15хв. при кімнатній температурі до фільтрувального планшета підключають вакуум і лунку промивають 4 х по 100мкл охолодженою 75мМ фосфорною кислотою. Після видалення відфільтрованого скупчення клітин фільтри повністю висушують, вміщують в Multiscreen адаптери і додають по 40мкл Micro-Scint O до кожної лунки. Планшети покривають наду Top Seal A плівкою і вважають 1,5хв., використовуючи Packard. Top Count сцинтиляційний лічильник.

Результати приведені в таблиці 1.

Приклад 151

Протокол випробування CDK1/циклін B  $[^{33}\text{P}]\text{ISPA}$

Для аналізу використовують біотинілований субстратний білок (біотин- PKTPKKAKKL), отриманий in vitro з  $p34^{cdc2}$  фосфорилюваної ділянки гістону H1.

Експресія CDK1/цикліну B1 в клітинах комах:

cdk1 людини клонують шляхом реверсної транскрипції PCR. Послідовність узгодиться з відомою послідовністю Lee, M.G. and Nurse, P. Nature, 327:31-33, 1987. кДНК для цикліну H також клонують RT PCR і послідовність узгодиться з відомою послідовністю Pines, J. and Hunter, T., Cell, 58:833-846, 1989. Рекомбінантну Bacmid ДНК і вірусні матричні розчини отримують як описано вище для cdk4 і цикліну D1, Оптимальна соекспресія досягається при MOI 0,1 як для cdk1, так і цикліну B 1 протягом 48 годинного постінфікування.

Випробування кінрази: набір тестів  $p34^{cdc2}$  SPA $[^{33}\text{P}]$  - кіназних ферментів постачає Amersham Life Science (№ за каталогом RPNQ0170) і аналіз здійснюють, проводячи випробування на 96 луночних планшетах, як передбачено розробником. Для одного тесту використовують 50мМ Tris HCl, pH 8,0, 10мМ  $\text{MgCl}_2$ , 0,1мМ  $\text{Na}_3\text{VO}_4$  (ортованадату натрію), 0,5мкМ АТФ, 0,2мкМюри  $^{33}\text{P}$ - АТФ, 2мкМ DTT і 0,75мкМ біотинілованого пептиду і 3мкг лізату клітин комах cdk1/цикліну B при загальному об'ємі проби 100мкл. Інкубацію проводять протягом 30хв. при 30°C. Завершують реакцію додаванням 200мкл охолодженої 300мМ стоп-буфера (50мкМ АТФ, 5мМ EDTA, 0,1% (об/об) Тритону X-100 в забуферному фосфатом фізіологічному розчині), /БРА мікробус покритих стрептавидином (2,5мг,мл). Планшет залишають при кімнатній температурі на ніч, потім покривають Packard TopSeal і зчитують на Packard Top Count сцинтиляційному лічильнику. Значення  $IC_{50}$  визначають, перетворюючи дані в сигмовидну криву, використовуючи GraphPad Prism програмне забезпечення.

Приклад 152

Інгібовані пухлини in vitro

Дослідження проліферації in vitro



Проліферацію пухлинних клітин оцінюють, використовуючи сульфородаміновий В тест, описаний в Skehan, P., et al., J. Natl. Cancer Inst. 82:1107-1112, 1990. Пухлинні клітини збирають трипсином-EDTA, підраховують клітини, що не включають трипан синій, додають в 96-луночні планшети і інкубують протягом ночі при 37°C. Після розбавлення культуральним середовищем додають лікарський засіб. Через три дні середовище видаляють і знову підливають середовище, що містить свіжий лікарський засіб і інкубують додатково протягом 4 днів. Потім клітини фіксують 0,1мл 10% трифторуксусною кислотою протягом 60хв. при 4°C. Планшети промивають п'ять разів водопровідною водою, сушать на повітрі і забарвлюють протягом 30хв. 0,4% сульфородаміном В в 1% оцтовій кислоті і сушать на повітрі. Пов'язаний барвник мобілізують 0,1мл 10мМ Tris (pH 10,5) протягом 5хв. і вимірюють спектральну поглинаючу здатність при 490 нм, використовуючи Titertek Multiscan MCC/340 планшетний зчитувачий пристрій.

Дослідження CyQUANT клітинної проліферації:

Альтернативно, аналіз на CyQUANT клітинну проліферацію використовують для кількісної оцінки клітинної проліферації. Пухлинні клітини збирають трипсином-EDTA, підраховують клітини, що не включають трипан синій, додають в 96-луночні планшети і інкубують протягом ночі при 37°C. Після розбавлення культуральним середовищем додають лікарський засіб. Через три дні середовище видаляють і планшети заморожують при -80°C щонайменше на 30 хвилин. Після розмороження планшетів в кожну лунку додають по 200мкл CyQUANT-GR в клітинному лізисному буфері (Molecular Probes №3-7026) і інкубують 3-5 хвилин при кімнатній температурі. Флуоресценцію CyQUANT-GR вимірюють на Molecular Devices Fmax зчитувачу пристрої для флуоресцентних мікропластин (збудження 485нм, емісія 530нм).

Лінії клітин:

MCF7 - аденокарцинома молочної залози людини, гормонально-залежна (HTB 22);

MDA-NB-231 - аденокарцинома молочної залози людини, гормонально-незалежна (HTB 26);

HT-29 - аденокарцинома ободової кишки людини, середньої, добре-диференційованої міри II (HTB 38);

HCT-15 - аденокарцинома ободової кишки людини (CCL 225);

A549 - недрібноклітинна карцинома легені людини (CCL 185);

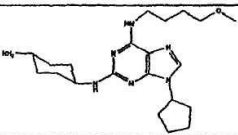
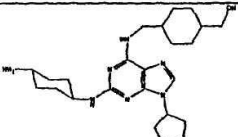
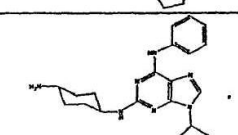
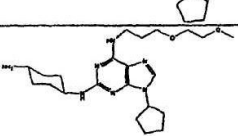
PC-3 - аденокарцинома простати людини, гормонально-незалежна (CRL 1435) і

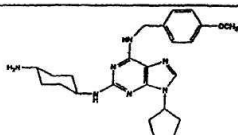
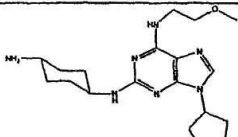
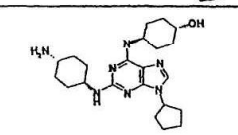
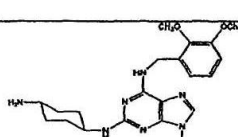
DU 145 - карцинома простати людини, гормонально-незалежна (HTB 81).

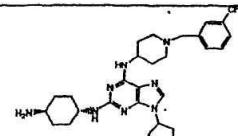
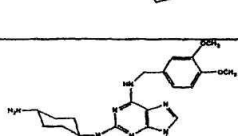
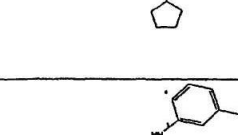
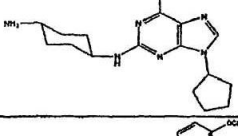
Всі лінії клітин отримані з Американської колекції типових культур, в дужках приведений внесений в каталог ATCC номер.

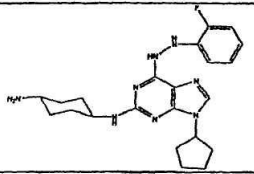
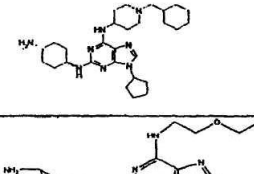
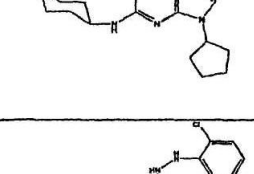
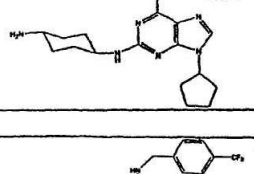
Клітини MCF7, MDA-NB-435 і MDA-NB-231 вирощують в мінімально поліпшеному основному середовищі (Biofluids) у відсутності фенолу червоного, доповненою 5% навколоплідною сироваткою теляти, 0,01мг/мл гентаміцину і 3мМ L-глутаміну. Всі інші лінії клітин вирощують в RPMI 1640 середовищі (Life Technologies), доповненого 5% навколоплідною сироваткою теляти, 0,01мг/мл гентаміцину і 3мМ L-глутаміну.

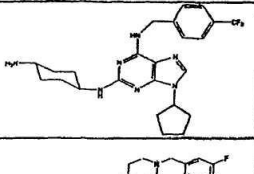
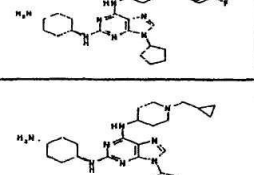
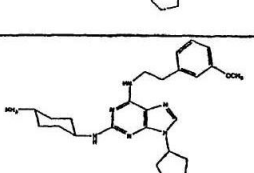
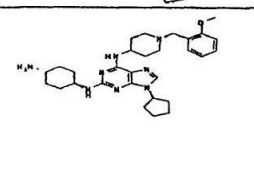

Результати приведені в таблиці 1.

MDL Номер	СТРУКТУРА	CDK-2 Інгібування IC <sub>50</sub> (мкМ)	CDK-4 Інгібування IC <sub>50</sub> (мкМ)	Проліферація пухлини клітин in vitro (IC <sub>50</sub> , мкМ)									
				Молочна залоза			Ободова кишка			Легень		Простата	
				MC F-7	MDA- MB- 231	MDA- MB- 435	HT-29	HCT- 15	Colo- 205	A549	DMS- 114	PC-3	Du145
Приклад 29		0.011 0.04	1.0 0.71		4.2* 3.6*	5.9* 6.0*	4.4* 4.2*		2.8* 4.6*	2.9* 2.6*	2.6* 3.3*	3.2* 3.5*	3.0* 2.9*
Приклад 10		0.016 0.013	1.6		1.4* 5.2*		1.6* 1.7*		1.3* 2.6*	1.3* 2.6*	1.5* 1.4*	1.1* 1.0*	1.3* 2.6*
Приклад 32		0.054 0.025 0.027 0.014	1.3 1.6		0.85* 0.68*	1.59* 1.39*	1.0* 1.1*		0.82* 1.2*	0.37* 0.68*	0.61* 0.51*	1.2* 0.57*	0.39* 0.64*
Приклад 15		0.016 (n = 1)	0.04		1.8* 3.8*		2.1* 2.1*		1.6* 1.7*	1.2* 3.1*	1.8* 1.9*	1.4* 1.2*	1.8* 3.7*

Приклад 8		0.030 0.048 0.030 0.022	6.6 3.2	0.2 1 0.9 8	0.88 1.2		1.3 1.4	4.5 3.5		0.80 1.1	0.80 0.89	0.98 0.63	0.88 1.2
Приклад 16		0.055 0.030	0.23 0.28		4.7* 4.1*	9.2* 7.6*	6.4* 6.3*		3.4* 7.1*	0.5* 6.2*	4.8* 4.4*	8.2* 3.3*	2.5* 3.3*
Приклад 145a		0.050	1.5 1.6		3.0* 2.9*	3.3* 3.8*	3.4* 2.3*		1.7* 1.6*	4.4* 4.8*	4.6* 3.1*	1.9* 2.1*	3.9* 3.8*
Приклад 13		0.050	2.9	0.9 5 2.0	2.2 2.6		3.1 3.4	2.0 7.1		1.7 1.7	1.0 1.4	1.9 1.3	0.99 1.7

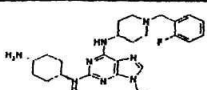
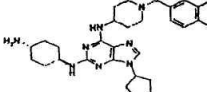
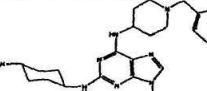
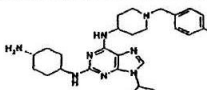
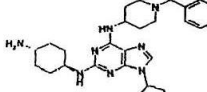
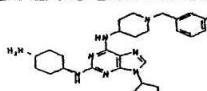
Приклад 147m		0.065 0.077	0.37		0.32* 0.33*	0.42* 0.56*	0.34* 0.35*		0.18* 0.17*	0.17* 0.22*	0.29* 0.32*	0.25* 0.50*	0.32* 0.35*
Приклад 34		0.080	1.2 0.80	2.3 3.5	3.4 5.8		3.4 6.0	7.7 13		3.4 4.8	4.2 4.5	1.0 2.0	2.7 4.3
Приклад 21		0.082 0.080	0.23 0.97		1.3* 1.3*	1.9* 2.3*	1.6* 1.7*		1.2* 1.1*	0.6* 1.0*	1.1* 0.7*	1.3* 0.7*	0.7* 0.9*
Приклад 14		0.100 (n = 1)	1.5		3.0*		2.7*		2.4*	1.4*	1.3*	2.3*	2.8*

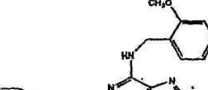
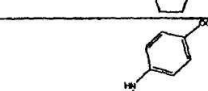
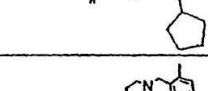
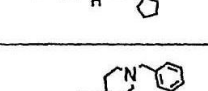
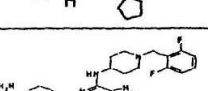
Приклад 11		0.10	8.9 5.8		5.0* 6.7*	13* 10*	6.5* 7.8*		6.5* 5.2*	4.5* 3.4*	6.8* 4.9*	3.6* 3.6*	4.6* 4.7*
Приклад 147-с		0.12 0.10	1.3 0.62		0.31* 0.33*	0.42* 0.43*	0.35* 0.33*		0.28* 0.23*	0.22* 0.20	0.57* 0.30*	0.31* 0.37*	0.29* 0.27*
Приклад 26		0.11 (n=1)	0.53 0.52										
Приклад 2		0.12 0.10	1.3 1.0		2.3* 2.5* 3.5* 5.5*	8.0* 8.2*	2.4* 2.5* 2.4* 4.1*		2.2* 3.2* 4.6* 3.0*	1.7* 2.2* 1.8*	1.2* 1.4* 3.6* 3.0*	4.4* 2.5* 1.8* 2.2*	1.3* 1.5* 2.3* 2.8*

Приклад 1		0.120 0.081	2.0 2.7 1.7	1.2 1.6	1.4 1.5		1.5 1.6	2.4 2.5		0.97 0.90	1.1 0.86	0.96 1.0	1.4 1.5
Приклад 147-а		0.15 0.11	2.8 2.6		0.33* 0.36*	0.47* 0.48*	0.41* 0.33*		0.28* 0.22*	0.27* 0.19*	0.62* 0.35*	0.35* 0.43*	0.30* 0.28*
Приклад 52		0.19	0.74 1.4 1.1		1.0* 1.2*	2.1* 2.4*	1.6* 2.0*		1.5* 1.1*	0.57* 0.68*	1.4* 0.63*	1.7* 2.1*	1.4* 1.5*
Приклад 27		0.13 0.130	1.4		10* 6*	9.3* 7.2*	3.8* 5.2*		4.9* 4.6*	3.1* 1.6*	2.1* 2.1*	2.6* 3.0*	5.0* 2.4*
Приклад 147-г		0.11 0.24 0.08	0.69 1.3		0.19* 0.25*	0.36* 0.33*	0.32* 0.38*		0.17* 0.19*	0.18* 0.19*	0.40* 0.21*	0.33* 0.40*	0.29* 0.32*

Приклад 147-ae		0.140 (n = 1)			6.5* 6.6*	14* 11*	10* 10*		11* 8.6*	11* 11*	8.7*	11* 5.1*	12* 6.7*
Приклад 147-w		0.13 0.18	4.0 2.1		0.35* 0.40*	0.57* 0.51*	0.37* 0.39*		0.32* 0.32*	0.21* 0.21*	0.45* 0.31*	0.44* 0.46*	0.35* 0.39*
Приклад 7		0.160 (n = 1)	1.4		4.4* 4.9*	11* 10*	4.6* 4.8*		3.4* 3.5*	3.4* 3.4*	2.8* 3.3*	4.2* 4.8*	5.5* 5.2*
Приклад 146		0.164	1.6 0.81 0.50		14* 12*	18* 21*	16* 11*		12* 14*	12* 12*	13* 11*	11* 10*	12* 16*

Приклад 9		0.165 (n = 1)	3.9 2.0		0.7* 1.1*	>10* >10*	0.87* 0.96*		0.76* 0.94*	1.2* 2.0*	1.0* 1.4*	0.41* 0.28*	3.5* 4.0*
Приклад 42		0.20 0.15	1.0 1.2 2.0		0.24* 0.30*	0.37* 0.44*	0.25* 0.28*		0.19* 0.19*	0.16* 0.14*	0.27* 0.20*	0.21* 0.34*	0.22* 0.23*
Приклад 147-h		0.10 0.24	2.8 1.8		0.47* 0.47*	0.48* 0.78*	0.42* 0.47*		0.34* 0.21*	0.22* 0.16*	0.94* 0.47*	0.33* 0.58*	0.34* 0.36*
Приклад 39		0.15 0.20	0.37 0.20		0.31* 0.18*	0.23* 0.35*	0.32* 0.22*		0.28* 0.17*	0.17* 0.15*	0.32* 0.22*	0.28* 0.36*	0.28* 0.27*
Приклад 43		0.15 0.20	3.9 7.7		0.37* 0.43*	0.33* 0.57*	1.1* 0.36*		0.28* 0.23*	0.25* 0.23*	0.43* 0.41*	0.29* 0.59*	0.30* 0.32*

Приклад 147-k		0.20 0.17	2.9 2.9		0.31* 0.32*	0.39* 0.39*	0.40* 0.26*		0.26* 0.15*	0.29* 0.16*	0.45* 0.29*	0.35* 0.34*	0.30* 0.15*
Приклад 147-o		0.20 0.16	1.8 1.8		0.77* 0.90*	0.92* 1.1*	0.83* 0.77*		0.63* 0.45*	0.42* 0.44*	0.78* 0.71*	0.64* 0.92*	0.76* 0.69*
Приклад 33		0.190 0.140	0.41		0.17* 0.21*	0.26* 0.28*	0.19* 0.21*		0.18* 0.12*	0.19* 0.13*	0.20* 0.18*	0.15* 0.15*	
Приклад 40		0.23 0.17	1.0 2.0		0.19* 0.28*	0.27* 0.37*	0.29* 0.27*		0.16* 0.18*	0.15* 0.18*	0.26* 0.21*	0.20* 0.34*	0.24* 0.21*
Приклад 147-j		0.20 0.21	1.3 0.72		0.20* 0.21*	0.27* 0.30*	0.30* 0.22*		0.17* 0.17*	0.15* 0.14*	0.37* 0.25*	0.17* 0.26*	0.21* 0.20*
Приклад 147-i		0.20 0.21	0.61 2.2 1.2		0.30* 0.34*	0.30* 0.45*	0.31* 0.33*		0.24* 0.27*	0.17* 0.18*	0.39* 0.26*	0.23* 0.41*	0.23* 0.21*

Приклад 12		0.230	4.5 6.2	3.3 7.1	8.6 11		7.3 8.5	16 18		5.6 3.5	5.4 5.4	4.4 3.5	3.5 6.7
Приклад 5		0.230 (n = 1)	0.4 0.7		0.78* 0.87*	1.3* 1.5*	1.0* 1.1*		1.0* 1.2*	0.35* 0.53*	0.47* 0.47*	1.1* 0.7*	0.56* 0.7*
Приклад 44		0.23 0.13 0.34	2.3		0.20* 0.22*	0.24* 0.27*	0.22* 0.22*		0.16* 0.17*	0.15* 0.09*	0.28* 0.21*	0.16* 0.22*	0.16* 0.16*
Приклад 147-ad Уточнена структура		0.28 0.19	3.0 3.2		0.64* 0.64*	0.87* 1.0*	0.79* 0.70*		0.53* 0.58*	0.39* 0.43*	0.82* 0.62*	0.48* 0.86*	0.54* 0.62*
Приклад 147-v		0.24 0.24	2.0 3.4		0.63* 1.2*	1.0* 1.3*	0.76* 0.83*		0.58* 0.77*	0.50* 0.63*	1.9* 1.1*	0.85* 1.1*	0.52* 0.57

Приклад 147-l		0.26 0.17 0.28	2.0 2.7 1.3		0.33* 0.29*	0.46* 0.46*	0.37* 0.40*		0.26* 0.19*	0.26* 0.19*	0.48* 0.43*	0.31* 0.41*	0.30* 0.29*
Приклад 147-t		0.25 0.16 0.34	2.2 1.7		0.37* 0.37*	0.41* 0.69*	0.42* 0.48*		0.31* 0.36*	0.30* 0.28*	0.71* 0.46*	0.37* 0.45*	0.33* 0.38*
Приклад 147-p		0.30 0.11 0.36	3.1 3.9		0.57* 0.60*	0.59* 0.68*	0.71* 0.72*		0.45* 0.48*	0.39* 0.34*	0.91* 0.68*	0.46* 0.66*	0.54* 0.54*
Приклад 41		0.30 0.14 0.34	0.75 1.4		0.29* 0.32*	0.35* 0.36*	0.32* 0.31*		0.25* 0.21*	0.19* 0.19*	0.38* 0.29*	0.27* 0.42*	0.29* 0.23*
Приклад 25		0.260	6.4 6.9	1.0 2.7	4.5 4.3		2.6 3.0	4.0 3.7		1.9	0.85 0.95	1.1 1.7	0.95 1.7

Приклад 147		0.268	5.7 6.1		5.1* 3.2*	5.6* 6.0*	2.8* 2.0*		5.7* 3.5*	2.7* 2.6*	5.2* 1.9*	3.2* 2.3*	3.1* 5.7*
Приклад 147-e		0.34 0.23 0.46	2.7 4.6		0.58* 0.30*	0.62* 0.60*	0.59* 0.30*		0.34* 0.32*	0.35* 0.30*	0.58* 0.50*	0.47* 0.35*	0.35* 0.41*
816384a		0.32 0.12	7.4 7.1		0.43* 0.29*	0.38* 0.35*	0.40* 0.30*		0.32* 0.25*	0.27* 0.22*	0.40* 0.26*	0.28* 0.32*	0.31* 0.32*
Приклад 23		2 0.95 0.76	4		2.7* 2.6* 2.5* 2.7*	3.1* 3.5* 3.0* 3.3*	2.5* 2.4* 2.3* 2.3*		2.9* 2.8* 2.7* 2.8*	2.3* 2.5* 2.3* 2.3*	2.6* 2.6* 2.1* 2.1*	3.1* 2.7* 2.5* 2.2*	3.1* 3.2* 3.0* 3.0*
Приклад 147-g		0.33 0.29	3.5 2.0		0.29* 0.31*	0.30* 0.41*	0.31* 0.29*		0.18* 0.13*	0.19* 0.14*	0.32* 0.26*	0.21* 0.39*	0.22* 0.25*

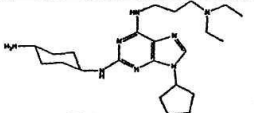
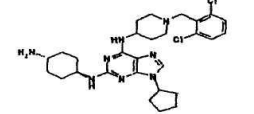
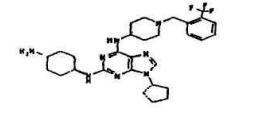
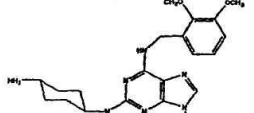
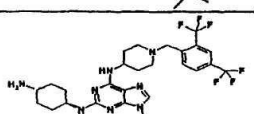
Приклад 147-п		0.16 0.34 0.44	1.6 3.1		0.81* 0.72*	0.89* 1.0*	0.71* 0.64*		0.44* 0.32*	0.39* 0.33*	1.1* 0.80*	0.73* 0.93*	0.60* 0.59*
Приклад 147-х		0.32 0.32	3.8 3.9		0.85* 0.67*	0.75* 0.92*	0.72* 0.60*		0.59* 0.62*	0.44* 0.45*	1.0* 0.70*	0.54* 0.65*	0.49* 0.53*
Приклад 147-а		0.41 0.097 0.44	2.9 2.1		0.35* 0.34*	0.42* 0.408	0.32* 0.32*		0.20* 0.31*	0.17* 0.17*	0.32* 0.33*	0.24* 0.34*	0.22* 0.33*
Приклад 17		0.350		3.1 6.4	6.1 7.9		6.8 6.8	9.9		6.8 7.5	5.3 5.8	4.0	3.6 6.9
Приклад 22		0.37 0.37	0.4 1.3 0.57		4.2* 8.2*	10* 11*	4.0* 4.4*		3.9* 5.3*	2.6* 6.0*	2.7* 2.8*	2.5* 2.3*	3.7* 7.6*

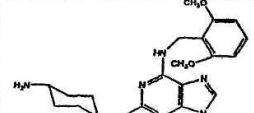
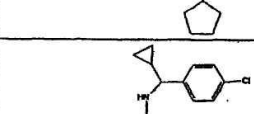
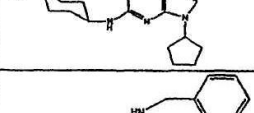
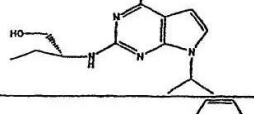
Приклад 147-ас		0.17 0.37 0.53 0.40	3.3 1.2		0.79* 0.75*	0.97* 1.1*	1.0* 0.93*		0.61* 0.66*	0.47* 0.62*	1.4* 1.0*	0.78* 0.82*	0.71* 0.66*
Приклад 31		0.4 0.4	0.1 0.1		2.1* 2.4*	3.1* 2.6*	2.4* 2.5*		1.4* 1.7*	1.6* 2.1*	2.4* 1.8*	2.3* 1.9*	1.9* 1.8*
Приклад 147-с		0.56 0.27 0.45	0.67 0.60		0.23* 0.27*	0.33* 0.34*	0.32* 0.30*		0.19* 0.20*	0.18* 0.24*	0.30* 0.32*	0.22* 0.33*	0.21* 0.30*
Приклад 147-г		0.09 0.58 0.55 0.61	7.2 4.3		0.31* 0.48*	0.60* 0.65*	0.49* 0.47*		0.32* 0.38*	0.33* 0.33*	0.62* 0.48*	0.39* 0.55*	0.45* 0.40*
Приклад 147-д		0.51 0.22 0.67	1.1 2.1		0.41* 0.38*	0.50* 0.49*	0.40* 0.34*		0.31* 0.25*	0.30* 0.21*	0.67* 0.36*	0.36* 0.45*	0.31* 0.29*
Приклад 46		0.50 0.45	20		0.46* 0.53*	0.61* 0.62*	0.53* 0.44*		0.44* 0.46*	0.28* 0.33*	0.35* 0.58*	0.39* 0.46*	0.36* 0.49*

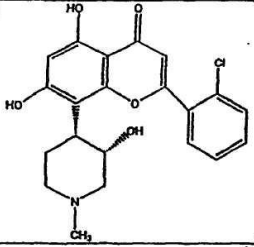
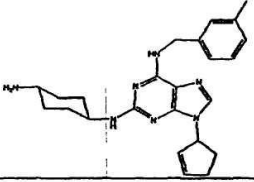
Приклад 28		0.480	2.2 2.6	5.6 11	12 14		12 13	>20 >20		1.9	6.1 7.7	4.8 6.4	6.4 9.1
Приклад 20		0.497			4.8*	11*	7.6*		13*	5.6* 4.8*	7.5*	7.9*	6.5* 13*
Приклад 36		0.52 (n = 1)	4.5		3.2*	4.2* 2.2*	4.0* 4*		3.1* 3.1*	5.6* 3.1*	3.6* 3.1*	3.1* 3.8*	5.4* 3.4*
Приклад 19		0.540 (n = 1)	20		15* 14*	20* 18*	18* 14*		12* 10*	22* 13*	12* 15*	14* 14*	14* 13*
Приклад 147-вб		0.25 0.90	4.5 2.7		0.62* 0.70*	0.84* 0.91*	0.73* 0.62*		0.43* 0.45*	0.33* 0.39*	0.74* 0.64*	0.69* 0.69*	0.59* 0.60*

Приклад 147-у		0.51 0.67	5.4 4.8		0.34* 0.35*	0.47* 0.55*	0.41* 0.38*		0.32* 0.35*	0.16* 0.29*	0.40* 0.45*	0.35* 0.46*	0.33* 0.35*
Приклад 6		0.690 (n = 1)	0.3 0.7		6.2* 6.4*	14* 11*	13* 7.7*		5.4* 4.7*	7.2*	6.3* 9.6*	6.4* 8.2*	7.8* 7.9*
Приклад 37		0.690 (n = 1)	5.2		3.0* 3.0* 3.0*	3.4* 3.2* 2.7*	3.2* 1.8* 2.5*		1.7* 1.6* 1.3*	1.3* 1.3*	1.3* 1.7* 1.5*	2.3* 2.8* 2.5*	2.7* 2.6* 3.0*
Приклад 147-д		0.89 0.53 0.75	64		0.47* 0.42*	0.69* 0.94*	0.44* 0.34*		0.38* 0.52*	0.23* 0.25*	0.34* 0.36*	0.66* 0.66*	0.69* 0.58*
Приклад 147-з		0.72 1.0	7.9 5.7		0.37* 0.35*	0.50* 0.57*	0.43* 0.44*		0.38* 0.46*	0.18* 0.30*	0.34* 0.42*	0.33* 0.44*	0.28* 0.36*



Приклад 18		1.0 (n = 1)	1.4										
Приклад 45		1.1 0.90	6.7 13		0.89* 0.71*	0.96* 0.75*	0.71* 0.55*		0.53* 0.48*	0.46* 0.32*	1.3* 0.71*	0.63* 0.74*	0.51* 0.46*
Приклад 147-b		1.2 0.92	2.4 4.5		0.64* 0.73*	0.99* 0.95*	0.65* 0.61*		0.48* 0.62*	0.42* 0.40*	0.92* 0.82*	0.63* 0.78*	0.46* 0.61*
Приклад 30		1.40 (n = 1)	2.4										
Приклад 147-aa		1.6 2.6	10 8.4		2.5* 3.1*	5.8* 4.9*	2.8* 2.3*		4.0* 2.9*	4.1* 3.6*	2.7* 2.9*	3.8* 4.6*	4.4* 4.3*

Приклад 4		19.4	46 >100										
Приклад 24		27.1	4.6 10										
107,446 росковитин		0.31	36	13 >20	157 >20		51 >20	18 >20		14 >20	13 >20	18 18	18 >20
Оломоуцин		5	>1000	35 35			53 58	62 63		69 69	50 76	55	>100

Флаво- піридол		0.130	0.017	0.06	0.095		0.17	0.1		0.08	0.08	0.07	0.08
Приклад 35		0.49 0.14	9.4 7.7	2.9 1.9			2.1 1.9	5.7 4.0					
		n=2	n=1	n=1	n=1		n=1	n=1		n=1	n=1	n=1	n=1