



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2005120780/04, 02.12.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.12.2003

(30) Конвенционный приоритет:
04.12.2002 (пп.1-14) JP 2002-352186

(43) Дата публикации заявки: 20.01.2006

(45) Опубликовано: 10.07.2008 Бюл. № 19

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: JP 2001-151777 A, 05.06.2001. JP 2000-
086663 A, 28.03.2000. SU 1581221 A3,
23.07.1990. WO 2002/02560 A2, 10.01.2002.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
04.07.2005

(86) Заявка РСТ:
JP 03/15402 (02.12.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 2004/050656 (17.06.2004)

Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег. № 517

(72) Автор(ы):

КИРА Казунобу (JP),
КЛАРК Ричард (JP),
ЙОСИКАВА Сэйдзи (JP),
УЕХАРА Тайсуке (JP)

(73) Патентообладатель(и):

ЭЙСАЙ АР ЭНД ДИ МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.
(JP)

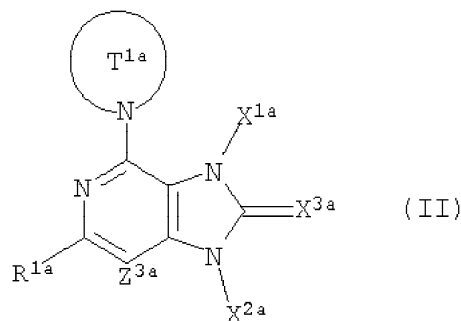
RU 2 328 498 C2

RU 2 328 498 C2

(54) СОЕДИНЕНИЯ С КОНДЕНСИРОВАННЫМ 1,3-ДИГИДРОИМИДАЗОЛЬНЫМ ЦИКЛОМ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение касается получения новых соединений, обладающих DPPIV-ингибирующей активностью и, в частности, касается соединений с конденсированным 1,3-дигидроимидазольным циклом. Настоящее изобретение касается соединений, представленных общей формулой (II), или их фармацевтически приемлемых солей указанных соединений,



[где, Z^{3a} означает атом азота или группу формулы -CR^{2a}=; X^{3a} означает атом кислорода или атом серы; T^{1a} означает пиперазин-1-ильную группу, 3-амино-пиперидин-1-ильную группу, 3-метиламино-пиперидин-1-ильную группу; X^{1a} означает атом водорода, C₂₋₆-алкенильную группу, C₂₋₆-алкинильную группу или бензильную группу;

каждый из R^{1a} и R^{2a} независимо означает атом водорода, атом галогена, C_{1-6} -алкильную группу, цианогруппу или группу, представленную формулой $-A^{0a}-A^{1a}$; A^{0a} означает атом кислорода, атом серы или группу, представленную формулой $-NA^{2a}$; A^{1a} означает атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, фенильную группу, цианофенильную группу, карбамоилфенильную группу, бензильную группу; A^{2a} означает атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу; X^{2a} означает атом водорода, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, 1H-пиридин-2-онильную группу, 1-метил-1H-пиридин-2-онильную группу, C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, 5- или 6-членную

гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота, кислорода или серы, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенил C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В: <Группа заместителей В> группа заместителей В представляет собой группу, включающую атом хлора, атом брома, цианогруппу, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{1-6} -алкоксигруппу, карбамоильную группу, карбоксильную группу и C_{1-6} -алкоксикарбонильную группу]. Целью настоящего изобретения является поиск и обнаружение соединений, обладающих DPPIV-ингибирующей активностью, полезных в качестве фармацевтических средств, являющихся терапевтическими или профилактическими средствами против таких заболеваний, как диабет, ожирение и гиперлипидемия. 8 н. и 6 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

C07D 487/04 (2006.01)*C07D 471/04* (2006.01)*A61K 31/522* (2006.01)*A61P 3/00* (2006.01)*A61P 37/02* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2005120780/04, 02.12.2003**(24) Effective date for property rights: **02.12.2003**(30) Priority:
04.12.2002 (cl.1-14) JP 2002-352186(43) Application published: **20.01.2006**(45) Date of publication: **10.07.2008 Bull. 19**(85) Commencement of national phase: **04.07.2005**(86) PCT application:
JP 03/15402 (02.12.2003)(87) PCT publication:
WO 2004/050656 (17.06.2004)Mail address:
**129010, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i
Partnery", pat.pov. E.E.Nazinoj, reg. № 517**

(72) Inventor(s):

**KIRA Kazunobu (JP),
KLARK Richard (JP),
JOSIKAVA Sejdzi (JP),
UEKhARA Tajsuke (JP)**

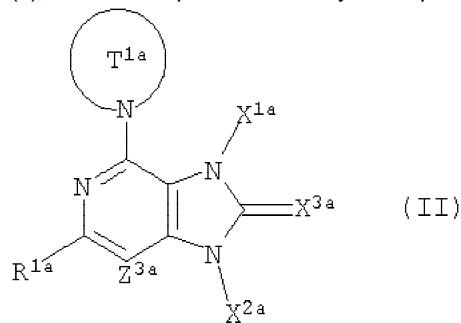
(73) Proprietor(s):

**EhJSAJ AR EhND DI MENEDZhMENT KO., LTD.
(JP)**(54) **COMPOUNDS WITH CONDENSED 1,3-DIHYDROIMIDAZOLE CYCLE**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to producing the novel compounds with dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibiting activity and particularly, it relates to the compounds with the condensed 1,3-dihydroimidazole cycle. The invention relates to the compounds represented by the common formula (II), or their pharmaceutically acceptable salts,



where, Z^{3a} means nitrogen atom or the group with formula $-CR^{2a=}$; X^{3a} means oxygen atom or sulfur atom; T^{1a} means piperazine-1-yl group, 3-amino-piperidine-1-yl group, 3-methylamino-piperidine-1-

yl group; X^{1a} means oxygen atom hydrogen, C_{2-6} -alkenyl group, C_{2-6} -alkynyl group or benzyl group; each of R^{1a} and R^{2a} independently means hydrogen atom, halogenatom, C_{1-6} -alkyl group, cyanogroup or group, represented with formula- $A^{0a}-A^{1a}$; A^{0a} means oxygen atom, sulfur atom or group, represented with formula- NA^{2a} ; A^{1a} means hydrogen atom, C_{1-6} -alkyl group, C_{1-6} -alkenyl group, C_{2-6} -alkynyl group, phenyl group, cyanophenyl group, carbamoylphenyl group, benzyl group; A^{2a} means hydrogen atom or C_{1-6} -alkyl group; X^{2a} means hydrogen atom, C_{2-6} -alkenyl group, C_{2-6} -alkynyl group, 1H-piridine-2-onyl group, 1-methyl-1H-piridine-2-onyl group, C_{1-6} -alkyl group, which can have a group, selected from the substitutes group specified below B, phenyl group, which can have a group, selected from the substitutes group specified below B, 5- or 6-membered heteroarylgroup, containing one or two nitrogen atoms, oxygen or sulfur, which can have a group, selected from the substitutes group specified below B, phenyl/ C_{1-6} -alkyl group, which can have a group, selected from the substitutes group specified below B: <Substitutes group B>

substitutes group B is group, including chlorine atom, bromine atom; cyanogroup, C₁-b-alkyl group, C₂-b-alkenyl group, C₂₋₆-alkynyl group, C₃₋₈-cycloalkyl group, C₁₋₆alcoxigroup, carbamoyl group, carboxyl group and C₁₋₆-alcoxicarbonyl group.

EFFECT: research and revealing compounds with DPP-IV inhibiting activity, useful as pharmaceutical agents which can be used as therapeutic and preventing medicines in such diseases as diabetes, obesity and hyperlipidemia.

12 cl, 84 ex, 2 tbl

R U 2 3 2 8 4 9 8 C 2

R U 2 3 2 8 4 9 8 C 2

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается новых соединений, обладающих DPPIV-ингибирующими активностями и, в частности, касается соединений с конденсированным 1,3-дигидроимидазольным циклом, полезных в качестве ингибиторов DPPIV.

5 Уровень техники

Дипептидилпептидаза-IV (DPPIV) является разновидностью серинпротеазы, которая специфически гидролизует дипептид-X-Pro (X может означать любую аминокислоту) не содержащих N концевых групп полипептидной цепи.

10 Зависимый от глюкозы инсулинотропный гормон (инкретин; GLP-1, глюкагоноподобный пептид-1; и GIP, глюкозозависимый инсулинотропный полипептид), который секретируется после принятия пищи в кишечнике, быстро разлагается и инактивируется указанной DPPIV. Подавление такого разложения GLP-1 под действием DPPIV усиливает действие инкретина (GLP-1 и GIP) и способствует секреции инсулина панкреатическими β -клетками вследствие стимулирующего воздействия глюкозы. При проведении оральных тестов на толерантность к глюкозе установлено, что наблюдается снижение гипергликемии в результате антигенной 15 стимуляции (см. непатентный документ 1). Кроме того, также установлено, что GLP-1 вовлечен в супрессивные влияния на аппетит и потребление пищи, а также в β -клеточную защиту, что основано на стимулирующем действии GLP-1 на дифференциацию и рост панкреатических β -клеток.

20 Таким образом, следует ожидать, что ингибиторы DPPIV могут оказаться полезными терапевтическими и профилактическими средствами против заболеваний, вовлекающих GLP-1 и GIP, таких как ожирение и диабет.

Как показано ниже, установлена взаимосвязь между различными болезнями, включающими диабет, и DPPIV. Таким образом, следует ожидать, что ингибиторы DPPIV 25 окажутся терапевтическими средствами при таких болезнях.

(1) Профилактические и терапевтические средства против СПИДа (см. непатентный документ 2),

(2) профилактические и терапевтические средства против остеопороза (см. непатентный документ 3),

30 (3) профилактические и терапевтические средства против кишечных расстройств (см. непатентный документ 4),

(4) профилактические и терапевтические средства против гиперлипидемии, диабета и ожирения (см. непатентные документы 5 и 6),

35 (5) профилактические и терапевтические средства против ангиогенеза (см. непатентный документ 7),

(6) профилактические и терапевтические средства против бесплодия (см. патентный документ 1),

40 (7) профилактические и терапевтические средства против воспалительных заболеваний, аутоиммунных болезней и хронического ревматоидного артрита (см. непатентный документ 8) и

(8) профилактические и терапевтические средства против рака (см. непатентные документы 9 и 10),

(9) профилактические и терапевтические средства против рассеянного склероза (см. непатентный документ 11).

45 Хотя известен ряд ингибиторов DPPIV (см. патентные документы 2-11), ингибиторы DPPIV, содержащие конденсированный 1,3-дигидроимидазольный цикл, не известны.

[Непатентный документ 1]

Diabetologia 1999 Nov, 42(11): 1324-31

[Непатентный документ 2]

50 Science 1993, 262: 2045-2050

[Непатентный документ 3]

Clinical chemistry 1988, 34: 2499-2501

[Непатентный документ 4]

Endocrinology 2000, 141: 4013-4020

[Непатентный документ 5]

Diabetes 1998, 47: 1663-1670

[Непатентный документ 6]

5 Life Sci 2000, 66(2): 91-103

[Непатентный документ 7]

Agents and actions 1991, 32: 125-127

[Непатентный документ 8]

The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-2048

10 [Непатентный документ 9]

Br J Cancer 1999 Mar, 79(7-8): 1042-8

[Непатентный документ 10]

J Androl 2000 Mar-Apr, 21(2): 220-6

[Непатентный документ 11]

15 The Journal of Immunology 2001, 166: 2041-48

[Патентный документ 1]

WO 00/56296

[Патентный документ 2]

Патентная заявка США № 2001020006

20 [Патентный документ 3]

Патентная заявка США № 6303661

[Патентный документ 4]

Патент США № 6011155

[Патентный документ 5]

25 Патент США № 5543396

[Патентный документ 6]

WO 02/02560

[Патентный документ 7]

WO 00/34241

30 [Патентный документ 8]

WO 99/61431

[Патентный документ 9]

WO 99/67279

[Патентный документ 10]

35 WO 97/40832

[Патентный документ 11]

WO 95/29691

[Патентный документ 12]

WO 02/068420

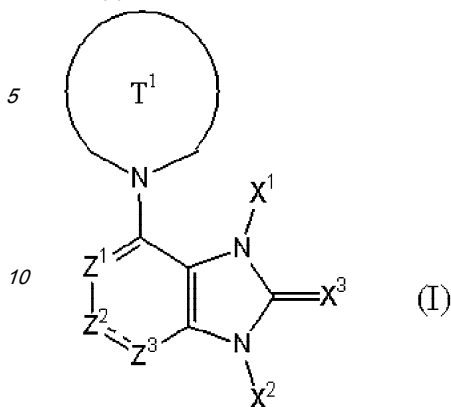
40 Как указано выше, предпринимались упорные попытки найти соединения, обладающие DPPIV-ингибирующей активностью, полезные в качестве фармацевтических средств. Однако, соединение с высокой DPPIV-ингибирующей активностью, которое было бы также весьма полезно в качестве клинически эффективного фармацевтического средства, до сих пор не обнаружено. Таким образом, цель настоящего изобретения состоит в поиске и
45 обнаружении соединений с DPPIV-ингибирующей активностью, которые могли бы быть полезны в качестве профилактических или терапевтических средств против вышеуказанных заболеваний (в особенности диабета и тому подобного).

Раскрытие изобретения

50 В результате упорных исследований, предпринятых для достижения вышеуказанной цели, настоящие заявители успешно синтезировали соединения с конденсированным 1,3-дигидроимидазольным циклом, показав, что такие соединения обладают превосходными DPPIV-ингибирующими активностями, и таким образом завершили настоящее изобретение.

Иначе говоря, настоящее изобретение включает:

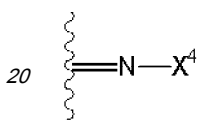
(1) соединение, представленное общей формулой (I), либо соль или гидрат указанного соединения,



15 [где,

T¹ означает моноциклический или бициклический 4-12-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота в цикле, который может иметь заместители;

X³ означает атом кислорода, атом серы или группу формулы



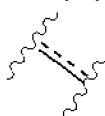
X⁴ означает атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь заместители, C₃₋₈-циклоалкильную группу, которая может иметь заместители, или C₆₋₁₀-арилC₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь заместители;

25 X¹ означает C₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь заместители, C₂₋₆-алкенильную группу, которая может иметь заместители, C₂₋₆-алкинильную группу, которая может иметь заместители, C₆₋₁₀-арильную группу, которая может иметь заместители, 5-10-членную гетероарильную группу, которая может иметь заместители, C₆₋₁₀-арилC₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь заместители, или 5-10-членную гетероарилC₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь заместители;

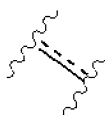
Z¹ означает атом азота или группу формулы -CR³=;

каждый из Z² и Z³ независимо означает атом азота, группу формулы -CR¹=, карбонильную группу или группу формулы -NR²-;

35 в формуле (I) следующая формула



40 означает двойную связь или простую связь; в формуле (I), когда следующая формула



45 означает двойную связь, каждый из Z² и Z³ независимо означает атом азота или группу формулы -CR¹=;

каждый из R¹, R², R³ и X² независимо означает атом водорода, 4-8-членную гетероциклическую группу, которая может иметь заместители, или группу, представленную формулой -A⁰-A¹-A²;

50 A⁰ означает простую связь или C₁₋₆-алкиленовую группу, которая может иметь 1-3 заместителя, выбираемых из следующей группы заместителей A;

A¹ означает простую связь, атом кислорода, атом серы, сульфинильную группу, сульфонильную группу, карбонильную группу, группу формулы -O-CO, группу

формулы $-\text{CO}-\text{O}-$, группу формулы $-\text{NR}^{\text{A}}$ -, группу формулы $-\text{CO}-\text{NR}^{\text{A}}$ -, группу формулы $\text{NR}^{\text{A}}-\text{CO}-$, группу формулы

$-\text{SO}_2-\text{NR}^{\text{A}}$ или группу формулы $-\text{NR}^{\text{A}}-\text{SO}_2-$;

каждый из A^2 и R^{A} независимо означает атом водорода, цианогруппу, C_{1-6} -алкильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу,

C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{6-10} -арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу, 4-8-членную гетероциклическую группу или C_6 - $_{10}$ -арил C_{1-6} -алкильную группу;

при этом каждый из A^2 и R^{A} независимо может иметь 1-3 заместителя, выбираемых из группы заместителей А, приведенной ниже:

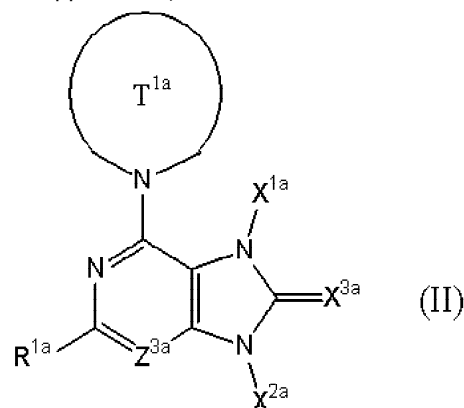
<Группа заместителей А>

группа заместителей А представляет собой группу, включающую: гидроксильную группу, меркаптогруппу, цианогруппу, атом галогена, C_{1-6} -алкильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{6-10} -арильную группу, 5-10-

членную гетероарильную группу, 4-8-членную гетероциклическую группу, C_{1-6} -алкоксигруппу, C_{1-6} -алкилтиогруппу, группу формулы $-\text{NR}^{\text{B}4}-\text{R}^{\text{B}5}$ (где $\text{R}^{\text{B}4}$ и $\text{R}^{\text{B}5}$ означают атомы водорода или C_{1-6} -алкильные группы), группу формулы $-\text{CO}-\text{R}^{\text{B}6}$ (где $\text{R}^{\text{B}6}$ означает 1-пирролидинильную группу, 1-морфолинильную группу, 1-пиперазинильную группу

или 1-пиперидильную группу) и группу формулы $-\text{CO}-\text{R}^{\text{B}}-\text{R}^{\text{B}2}$ (где R^{B} означает простую связь, атом кислорода или группу, представленную формулой $-\text{NR}^{\text{B}3}$ -; каждый из $\text{R}^{\text{B}2}$ и $\text{R}^{\text{B}3}$ независимо означает атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{6-10} -арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу, C_{6-10} -арил C_{1-6} -алкильную группу или 5-10-членную гетероарил C_{1-6} -алкильную группу)];

(2) соединение, представленное общей формулой (II), либо соль или гидрат указанного соединения,



[где,

Z^{3a} означает атом азота или группу формулы $-\text{CR}^{\text{2a}}=$;

X^{3a} означает атом кислорода или атом серы;

T^{1a} означает моноциклический 4-8-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота в цикле, который может иметь аминогруппу или C_{1-6} -алкиламиногруппу;

X^{1a} означает атом водорода, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу или бензильную группу;

каждый из R^{1a} и R^{2a} независимо означает атом водорода, атом галогена, C_{1-6} -алкильную группу, цианогруппу или группу, представленную формулой $-\text{A}^{\text{0a}}-\text{A}^{\text{1a}}$;

A^{0a} означает атом кислорода, атом серы или группу, представленную формулой $-\text{NA}^{\text{2a}}$;

A^{1a} означает атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, фенильную группу, цианофенильную группу, карбамоилфенильную группу, бензильную группу, пиридилметильную группу или пиридилную группу;

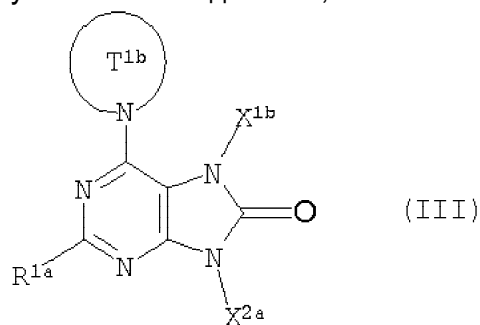
A^{2a} означает атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу;

X^{2a} означает атом водорода, C₂₋₆-алкенильную группу, C₂₋₆-алкинильную группу, циклогексенильную группу, 1Н-пиридин-2-онильную группу, 1-метил-1Н-пиридин-2-онильную группу, C₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, 5- или 6-членную гетероарильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенилC₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, или пиридилC₁₋₆-алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В:

<Группа заместителей В>

группа заместителей В представляет собой группу, включающую атом хлора, атом брома, цианогруппу, C₁₋₆-алкильную группу, C₂₋₆-алкенильную группу, C₂₋₆-алкинильную группу, C₃₋₈-циклоалкильную группу, C₁₋₆-алкоксигруппу, карбамоильную группу, карбоксильную группу и C₁₋₆-алкоксикарбонильную группу];

(3) соединение, представленное общей формулой (III), либо соль или гидрат указанного соединения,



[где,

T^{1b} означает пиперазин-1-ильную группу, 3-аминопиперидин-1-ильную группу или 3-метиламинопиперидин-1-ильную группу;

X^{1b} означает 2-пентинильную группу, 2-бутильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, 2-бутенильную группу или бензильную группу и

R^{1a} и X^{2a} принимают те же значения, что и приведенные выше X^{1a} и X^{2a} по п.(2)];

(4) соединение по п.(2) или (3), либо соль или гидрат указанного соединения, где R^{1a} означает атом водорода, атом хлора, цианогруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, метилтиогруппу, аллилоксигруппу, 2-бутилоксигруппу, фенилоксигруппу, цианофенилоксигруппу, карбамоилфенилоксигруппу, фенилметилоксигруппу, (фенилметил)аминогруппу, пиридилметилоксигруппу, пиридилоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу или диэтиламиногруппу;

(5) соединение по п.(2) или (3), либо соль или гидрат указанного соединения, где R^{1a} означает атом водорода, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, 2-цианофенилоксигруппу или 2-карбамоилфенилоксигруппу;

(6) соединение по одному из п.п.(2)-(5), либо соль или гидрат указанного соединения, где X^{2a} означает атом водорода, метильную группу, этильную группу, n-пропильную группу, 2-метилпропильную группу, группу, представленную формулой -CH₂-R¹⁰ (где R¹⁰ означает карбамоильную группу, карбоксильную группу, метоксикарбонильную группу, цианогруппу, циклопропильную группу или метоксигруппу), 3-цианопропильную группу, аллильную группу, 2-пропионильную группу, 2-бутильную группу, 2-метил-2-пропенильную группу, 2-циклогексинильную группу, хлорпиридилную группу, метоксипиридилную группу, метоксипиримидильную группу, пиридилную группу, фурильную группу, тиенильную группу, пиридилметильную группу, 1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу, 1-метил-1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу, фенильную группу, которая

может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y, бензильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y, или фенетильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y:

- 5 группа заместителей Y представляет собой группу, включающую: атом хлора, атом брома, метоксигруппу, цианогруппу, винильную группу и метильную группу;
- (7) соединение по одному из п.п.(2)-(5), либо соль или гидрат указанного соединения, где X^{2a} означает метильную группу, н-пропильную группу, аллильную группу, 2-пропинильную группу, 2-бутильную группу, циклопропилметильную группу, фенильную
- 10 группу, 3-пиридильную группу, 3-фурильную группу, 3-тиенильную группу, 2-метокси-5-пиримидинильную группу, 2-метокси-5-пиридильную группу, 2-хлор-4-пиридильную группу или 1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу;
- (8) фармацевтическое средство, содержащее соединение по п.(1), соль указанного соединения или гидрат указанного соединения;
- 15 (9) ингибитор дипептидилпептидазы IV, включающий соединение по п.(1), соль указанного соединения или гидрат указанного соединения;
- (10) фармацевтическую композицию, содержащую соединение по п.(1), соль указанного соединения или гидрат указанного соединения, и вспомогательное средство для формулирования;
- 20 (11) профилактическое или терапевтическое средство против диабета, ожирения, гиперлипидемии, СПИДа, остеопороза, желудочно-кишечного нарушения, ангиогенеза, бесплодия, воспалительного заболевания, рассеянного склероза, аллергического заболевания или рака, или иммунорегуляторное средство, гормонорегуляторное средство или противоревматическое средство, содержащее соединение по п.(1), соль указанного
- 25 соединения или гидрат указанного соединения;
- (12) профилактическое или терапевтическое средство против диабета, содержащее соединение по п.(1), соль указанного соединения или гидрат указанного соединения;
- (13) способ лечения или профилактики заболевания, при котором эффективно ингибирование дипептидилпептидазы IV, где способ включает стадию введения пациенту
- 30 фармацевтически эффективной дозы соединения по п.(1), соли указанного соединения или гидрата указанного соединения;
- (14) способ лечения или профилактики по п.(13), где болезнью, против которой эффективно ингибирование дипептидилпептидазы IV, является диабет;
- (15) применение соединения по п.(1), соли указанного соединения или гидрата
- 35 указанного соединения для получения фармацевтического средства;
- (16) применение по п.(15), где фармацевтическим средством является терапевтическое средство или профилактическое средство против заболевания, при котором эффективно ингибирование дипептидилпептидазы IV;
- (17) применение по п.(15), где фармацевтическим средством является терапевтическое
- 40 средство или профилактическое средство против диабета.

Далее, настоящее изобретение описывается более конкретно путем определения значений терминов, символов и тому подобного, используемых в данном описании.

- В данном описании, структурная формула соединений, для удобства, представляет собой некоторый изомер, однако, настоящее изобретение включает все изомеры, такие как
- 45 геометрические изомеры, оптические изомеры, основанные на асимметрическом углероде, стереоизомеры и таутомеры, которые являются структурными производными соединений, а также смеси изомеров и не ограничивается представленной для удобства формулой, и приведенная формула может означать любой изомер или смесь указанных изомеров. Таким образом, могут существовать оптически активные соединения и рацемические
- 50 соединения с асимметричными атомами углерода в молекуле, но настоящее изобретение не имеет конкретных ограничений и включает любые указанные формы. Кроме того, возможно существование кристаллического полиморфизма, но подобным образом, особые ограничения отсутствуют, и кристаллическая форма может представлять собой одну из

форм или смесь и может означать ангидрид или гидрат. Соединения по настоящему изобретению могут также являться сольватами, которые содержат абсорбированным некоторый иной растворитель.

5 Далее, соединения по настоящему изобретению включают соединения, обладающие требуемой активностью даже после превращения в процессе обмена веществ, например, после окисления, восстановления, гидролиза или конъюгации *in vivo*. Настоящее изобретение также включает соединения, которые образуют соединения по данному изобретению после превращения в процессе обмена веществ, например, после окисления, восстановления и гидролиза *in vivo*.

10 Фраза "C₁₋₆-алкильная группа" означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую 1-6 атомов углерода, которая является одновалентной группой, образованной отщеплением одного или более атомов водорода от алифатического углеводорода, содержащего 1-6 углеродов, и конкретные примеры включают: метильную группу, этильную группу, 1-пропильную группу, 2-пропильную группу, 2-метил-1-пропильную группу, 2-метил-2-пропильную группу, 1-бутильную группу, 2-бутильную группу, 1-пентильную группу, 2-пентильную группу, 3-пентильную группу, 2-метил-1-бутильную группу, 3-метил-1-бутильную группу, 2-метил-2-бутильную группу, 3-метил-2-бутильную группу, 2,2-диметил-1-пропильную группу, 1-гексильную группу, 2-гексильную группу, 3-гексильную группу, 2-метил-1-пентильную группу, 3-метил-1-пентильную группу, 4-метил-1-пентильную группу, 2-метил-2-пентильную группу, 3-метил-2-пентильную группу, 4-метил-2-пентильную группу, 2-метил-3-пентильную группу, 3-метил-3-пентильную группу, 2,3-диметил-1-бутильную группу, 3,3-диметил-1-бутильную группу, 2,2-диметил-1-бутильную группу, 2-этил-1-бутильную группу, 3,3-диметил-2-бутильную группу и 2,3-диметил-2-бутильную группу.

25 Фраза "C₂₋₆-алкенильная группа" означает линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую 2-6 углеродов, и конкретные примеры включают: винильную группу, аллильную группу, 1-пропенильную группу, 1-метилвинильную группу, 1-бутенильную группу, 2-бутенильную группу, 3-бутенильную группу, пентенильную группу и гексенильную группу.

30 Фраза "C₂₋₆-алкинильная группа" означает линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую 2-6 углеродов, и конкретные примеры включают: этинильную группу, 1-пропинильную группу, 2-пропинильную группу, бутинильную группу, пентинильную группу и гексинильную группу.

35 Фраза "C₃₋₈-циклоалкильная группа" означает циклическую алифатическую углеводородную группу, содержащую 3-8 атомов углерода, и конкретные примеры включают: циклопропильную группу, циклобутильную группу, циклопентильную группу, циклогексильную группу, циклогептильную группу и циклооктинильную группу.

40 Фраза "C₁₋₆-алкиленовая группа" означает двухвалентную группу, образованную отщеплением еще одного произвольного атома водорода от вышеуказанной "C₁₋₆-алкильной группы", и конкретные примеры включают: метиленовую группу, 1,2-этиленовую группу, 1,1-этиленовую группу, 1,3-пропиленовую группу, тетраметиленовую группу, пентаметиленовую группу и гексаметиленовую группу.

45 Фраза "C₁₋₆-алкоксигруппа" означает атом кислорода, с которым связана вышеуказанная "C₁₋₆-алкильная группа", и конкретные примеры включают: метоксигруппу, этоксигруппу, 1-пропилоксигруппу, 2-пропилоксигруппу, 2-метил-1-пропилоксигруппу, 2-метил-2-пропилоксигруппу, 1-бутилоксигруппу, 2-бутилоксигруппу, 1-пентилоксигруппу, 2-пентилоксигруппу, 3-пентилоксигруппу, 2-метил-1-бутилоксигруппу, 3-метил-1-бутилоксигруппу, 2-метил-2-бутилоксигруппу, 3-метил-2-бутилоксигруппу, 2,2-диметил-1-пропилоксигруппу, 1-гексилкоксигруппу, 2-гексилкоксигруппу, 3-гексилкоксигруппу, 2-метил-1-пентилоксигруппу, 3-метил-1-пентилоксигруппу, 4-метил-1-пентилоксигруппу, 2-метил-2-пентилоксигруппу, 3-метил-2-пентилоксигруппу, 4-метил-2-пентилоксигруппу, 2-метил-3-пентилоксигруппу, 3-метил-3-пентилоксигруппу, 2,3-диметил-1-бутилоксигруппу, 3,3-диметил-1-бутилоксигруппу, 2,2-диметил-1-бутилоксигруппу, 2-этил-1-бутилоксигруппу,

3,3-диметил-2-бутилоксигруппу и 2,3-диметил-2-бутилоксигруппу.

Фраза "C₁₋₆-алкоксикарбонильная группа" означает карбонильную группу, с которой связана вышеуказанная "C₁₋₆-алкоксигруппа", и конкретные примеры включают: метоксикарбонильную группу, этоксикарбонильную группу, 1-пропилоксикарбонильную группу, 2-пропилоксикарбонильную группу, 2-метил-1-пропилоксикарбонильную группу и 2-метил-2-пропилоксикарбонильную группу.

Фраза "C₁₋₆-алкилтиогруппа" означает атом серы, с которым связана вышеуказанная "C₁₋₆-алкильная группа", и конкретные примеры включают: метилтиогруппу, этилтиогруппу, 1-пропилтиогруппу, 2-пропилтиогруппу, 2-метил-1-пропилтиогруппу, 2-метил-2-пропилтиогруппу, 1-бутилтиогруппу, 2-бутилтиогруппу, 1-пентилтиогруппу, 2-пентилтиогруппу, 3-пентилтиогруппу, 2-метил-1-бутилтиогруппу, 3-метил-1-бутилтиогруппу, 2-метил-2-бутилтиогруппу, 3-метил-2-бутилтиогруппу, 2,2-диметил-1-пропилтиогруппу, 1-гексилтиогруппу, 2-гексилтиогруппу, 3-гексилтиогруппу, 2-метил-1-пентилтиогруппу, 3-метил-1-пентилтиогруппу, 4-метил-1-пентилтиогруппу, 2-метил-2-пентилтиогруппу, 3-метил-2-пентилтиогруппу, 4-метил-2-пентилтиогруппу, 2-метил-3-пентилтиогруппу, 3-метил-3-пентилтиогруппу, 2,3-диметил-1-бутилтиогруппу, 3,3-диметил-1-бутилтиогруппу, 2,2-диметил-1-бутилтиогруппу, 2-этил-1-бутилтиогруппу, 3,3-диметил-2-бутилтиогруппу и 2,3-диметил-2-бутилтиогруппу.

Фраза "атом галогена" означает атом фтора, атом хлора, атом брома или атом иода.

Фраза "гетероатом" означает атом серы, атом кислорода или атом азота.

Фраза "4-8-членный гетероцикл" означает неароматический цикл, в котором

1) количество атомов, составляющих кольцо циклической группы, находится в пределах от 4 до 8;

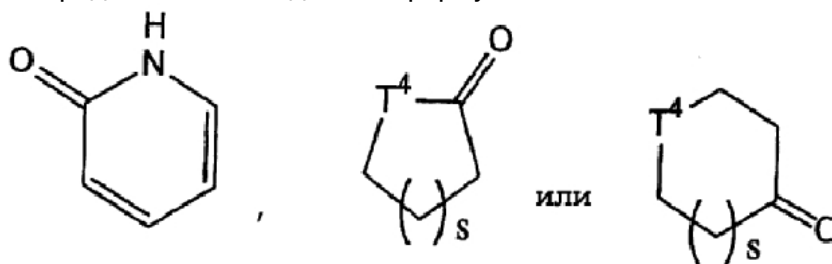
2) 1 или 2 атома азота входят в число атомов, составляющих кольцо циклической группы;

3) число двойных связей в цикле находится в пределах от 0 до 2;

4) число карбонильных групп в цикле находится в пределах от 0 до 3 и

5) цикл является моноциклическим.

Конкретные примеры "4-8-членного гетероцикла" включают: пирролидиновый цикл, пиперидиновый цикл, азепановый цикл, тетрагидрофурановый цикл, тетрагидропирановый цикл, морфолиновый цикл, тиоморфолиновый цикл, пиперазиновый цикл, тиазолидиновый цикл, диоксановый цикл, имидазолиновый цикл, тиазолиновый цикл, азетидиновый цикл и цикл, представленный одной из формул:



(где s означает целое число от 1 до 3 и T⁴ означает метиленовую группу, атом кислорода или группу, представленную формулой -NT⁵- (где T⁵ означает атом водорода или C₁₋₆-алкильную группу)).

Фраза "4-8-членная гетероциклическая группа" означает одновалентную группу, полученную отщеплением одного атома водорода в произвольном положении от вышеуказанного "4-8-членного гетероцикла".

Фраза "C₆₋₁₀-арильная группа" означает ароматическую углеводородную циклическую группу, содержащую 6-10 атомов углерода, и конкретные примеры включают: фенильную группу, 1-нафтильную группу и 2-нафтильную группу.

Фраза "5-10-членный гетероарильный цикл" означает ароматическую циклическую группу, содержащую 5-10 атомов, которые составляют кольцо циклической группы, в число которых включены гетероатомы, и конкретные примеры включают: пиридиновый цикл,

тиофеновый цикл, фурановый цикл, пиррольный цикл, оксазольный цикл, изоксазольный цикл, тиазольный цикл, изотиазольный цикл, имидазольный цикл, триазольный цикл, пиразольный цикл, фуразановый цикл, тиадиазольный цикл, оксадиазольный цикл, пиридазиновый цикл, пиримидиновый цикл, пиразиновый цикл, индольный цикл,
 5 изоиндольный цикл, индазольный цикл, хроменовый цикл, хинолиновый цикл, изохинолиновый цикл, циннолиновый цикл, хиназолиновый цикл, хиноксалиновый цикл, нафтиридиновый цикл, фталазиновый цикл, пуриновый цикл, птеридиновый цикл, тиенофурановый цикл, имидазотиазоловый цикл, бензофурановый цикл, бензотиофеновый цикл, бензоксазольный цикл, бензотиазольный цикл, бензотиадиазольный цикл,
 10 бензимидазольный цикл, имидазопиридиновый цикл, пирролопиридиновый цикл, пирролопиримидиновый цикл и пиридопиримидиновый цикл.

Фраза "5-10-членная гетероарильная группа" означает одновалентную группу, полученную отщеплением одного атома водорода в произвольном положении от вышеуказанного "5-10-членного гетероарильного цикла".

15 Фраза "C₆₋₁₀-арилC₁₋₆-алкильная группа" означает группу, в которой произвольный атом водорода в вышеуказанной "C₁₋₆-алкильной группе" замещен вышеуказанной "C₆₋₁₀-арильной группой", и конкретные примеры включают: бензильную группу, фенетильную группу и 3-фенил-1-пропильную группу.

20 Фраза "5-10-членная гетероарилC₁₋₆-алкильная группа" означает группу, в которой произвольный атом водорода в вышеуказанной "C₁₋₆-алкильной группе" замещен вышеуказанной "5-10-членной гетероарильной группой", и конкретные примеры включают: 2-пиридилметильную группу и 2-тиенилметильную группу.

25 Фраза "5 или 6-членный гетероарильный цикл" означает ароматическую циклическую группу, содержащую 5-6 атомов, которые составляют кольцо циклической группы, в число которых включены гетероатомы, и конкретные примеры включают: пиридиновый цикл, тиофеновый цикл, фурановый цикл, пиррольный цикл, оксазольный цикл, изоксазольный цикл, тиазольный цикл, изотиазольный цикл, имидазольный цикл, триазольный цикл, пиразольный цикл, тиадиазольный цикл, оксадиазольный цикл, пиридазиновый цикл, пиримидиновый цикл и пиразиновый цикл.

30 Фраза "5 или 6-членная гетероарильная группа" означает одновалентную группу, полученную отщеплением одного атома водорода в произвольном положении от вышеуказанного "5 или 6-членного гетероарильного цикла".

Фраза "пиридильная группа" означает 2-пиридильную группу, 3-пиридильную группу или 4-пиридильную группу.

35 Фраза "фурильная группа" означает 2-фурильную группу или 3-фурильную группу.

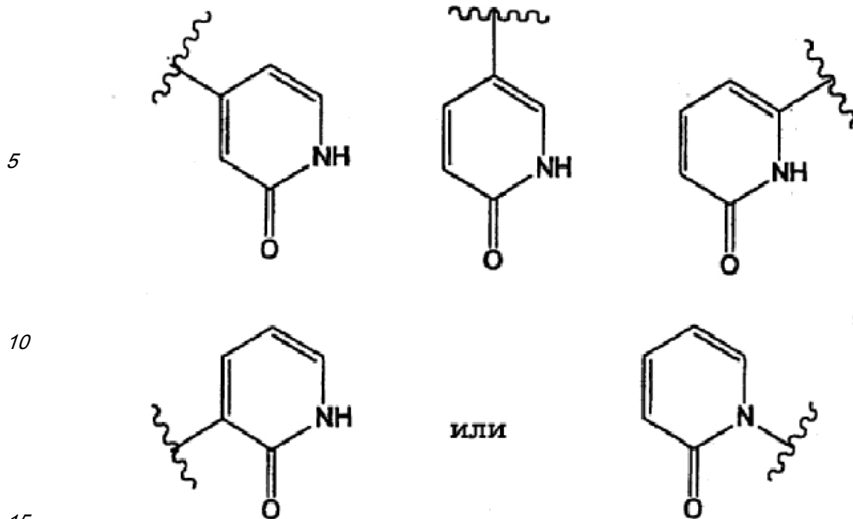
Фраза "тиенильная группа" означает 2-тиенильную группу или 3-тиенильную группу.

Фраза "циклогексенильная группа" означает 1-циклогексенильную группу, 2-циклогексенильную группу или 3-циклогексенильную группу.

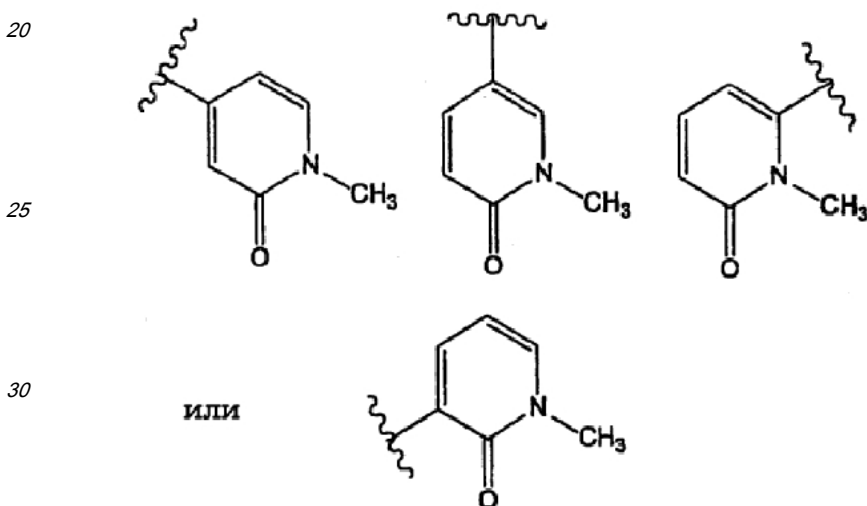
40 Фраза "1Н-пиридин-2-онильная группа" означает одновалентную группу, полученную отщеплением одного произвольного атома водорода от "1Н-пиридин-2-она", и конкретные примеры включают группы, представленные формулами:

45

50



Фраза "1-метил-1Н-пиридин-2-онильная группа" означает одновалентную группу, полученную отщеплением одного произвольного атома водорода от "1-метил-1Н-пиридин-2-она", и конкретные примеры включают группы, представленные формулами:



Фраза "фенил C_{1-6} -алкильная группа" означает группу, где произвольный атом водорода вышеуказанной " C_{1-6} -алкильной группы" замещен на фенильную группу, и конкретные примеры включают: бензильную группу, фенетильную группу и 3-фенил-1-пропильную группу.

Фраза "пиридил C_{1-6} -алкильная группа" означает группу, где произвольный атом водорода вышеуказанной " C_{1-6} -алкильной группы" замещен на вышеуказанную "пиридильную группу", и конкретные примеры включают: 2-пиридилметильную группу, 3-пиридилметильную группу и 4-пиридилметильную группу.

Фраза "пиридилметильная группа" означает 2-пиридилметильную группу, 3-пиридилметильную группу или 4-пиридилметильную группу.

Фраза "пиридилоксигруппа" означает 2-пиридилоксигруппу, 3-пиридилоксигруппу или 4-пиридилоксигруппу.

Фраза "пиридилметилоксигруппа" означает 2-пиридилметилоксигруппу, 3-пиридилметилоксигруппу или 4-пиридилметилоксигруппу.

Фраза "цианофенильная группа" означает 2-цианофенильную группу, 3-цианофенильную группу или 4-цианофенильную группу.

Фраза "карбамоилфенильная группа" означает 2-карбамоилфенильную группу, 3-карбамоилфенильную группу или 4-карбамоилфенильную группу.

Фраза "цианофенилоксигруппа" означает 2-цианофенилоксигруппу, 3-цианофенилоксигруппу или 4-цианофенилоксигруппу.

Фраза "карбамоилфенилоксигруппа" означает 2-карбамоилфенилоксигруппу, 3-карбамоилфенилоксигруппу или 4-карбамоилфенилоксигруппу.

Фраза "хлорпиридильная группа" означает группу, где произвольный атом водорода вышеуказанной "пиридильной группы" замещен на атом хлора, и конкретные примеры включают: 2-хлорпиридин-3-ильную группу, 2-хлорпиридин-4-ильную группу и 6-хлорпиридин-3-ильную группу.

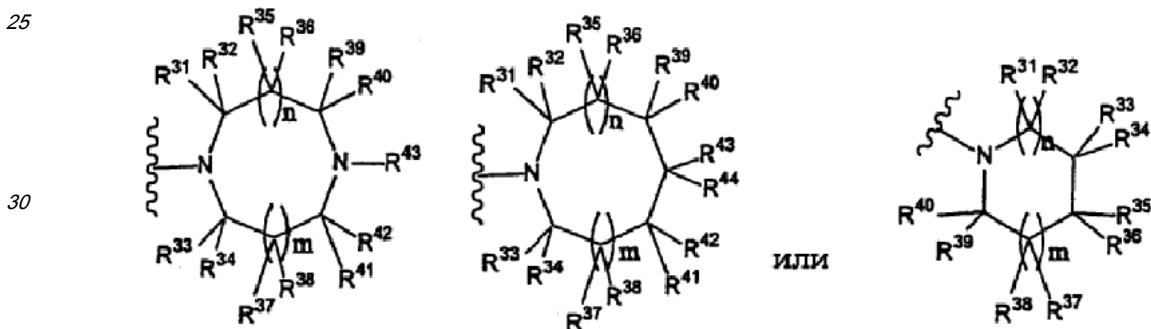
Фраза "метоксипиридильная группа" означает группу, где произвольный атом водорода вышеуказанной "пиридильной группы" замещен на метоксигруппу, и конкретные примеры включают: 2-метоксипиридин-3-ильную группу, 2-метоксипиридин-4-ильную группу и 6-метоксипиридин-3-ильную группу.

Фраза "метоксипиримидильная группа" означает группу, где произвольный атом водорода вышеуказанной "пиридильной группы" замещен на метоксигруппу, и конкретные примеры включают: 2-метоксипиримидин-5-ильную группу и 2-метоксипиримидин-4-ильную группу.

Фраза "моноциклический или бициклический 4-12-членный гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома азота в цикле, который может иметь заместители" означает неароматический цикл, в котором

- 1) количество атомов, составляющих кольцо циклической группы, находится в пределах от 4 до 12;
- 2) 1 или 2 атома азота входят в число атомов, составляющих кольцо циклической группы;
- 3) цикл может иметь заместители и
- 4) цикл является моноциклическим или бициклическим.

Более конкретно, фраза означает группу, представленную одной из формул:



(где каждый из m и n независимо равен 0 или 1; любые два из R³¹-R⁴⁴ могут вместе образовывать C₁₋₆-алкиленовую группу.)

[Определение T^{1a}]

T^{1a} означает "моноциклическую 4-8-членную гетероциклическую группу, содержащую 1 или 2 атома азота в цикле, который может иметь аминогруппу или C₁₋₆-алкиламиногруппу", где

- 1) количество атомов, составляющих кольцо циклической группы, находится в пределах от 4 до 8;
- 2) 1 или 2 атома азота входят в число атомов, составляющих кольцо циклической группы;
- 3) цикл может иметь в качестве заместителя аминогруппу или C₁₋₆-алкиламиногруппу и
- 4) цикл представляет собой моноциклическую неароматическую кольцевую группу.

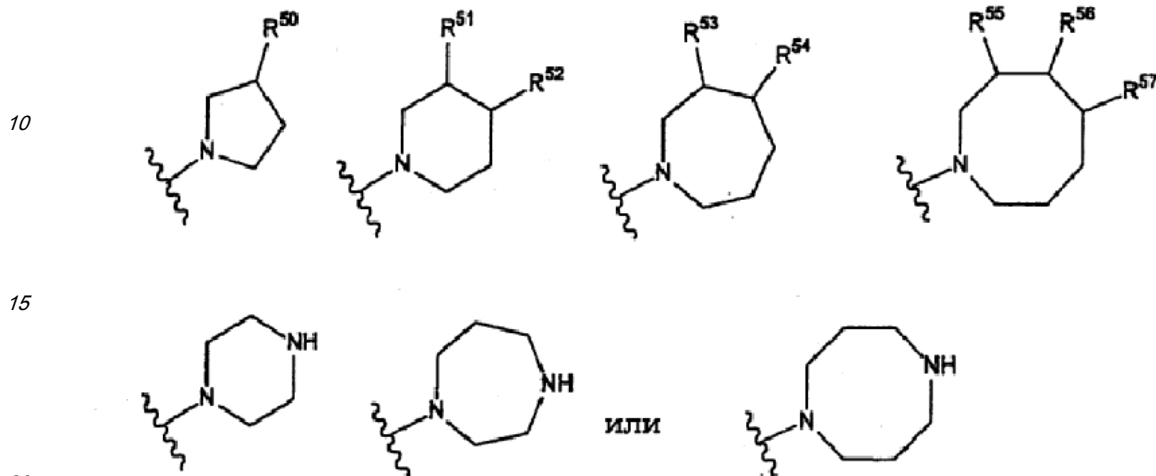
Фраза "C₁₋₆-алкиламиногруппа" означает атом азота, с которым связаны 1 или 2 вышеуказанных "C₁₋₆-алкильных групп", и конкретные примеры включают: метиламиногруппу, этиламиногруппу, пропиламиногруппу, диметиламиногруппу, диэтиламиногруппу и дипропиламиногруппу. T^{1a} означает

- (1) предпочтительно, пиперазин-1-ильную группу, [1.4]дiazепан-1-ильную группу, [1.5] diaзокан-1-ильную группу, азетидин-1-ильную группу, которая может иметь аминогруппу или

C₁₋₆-алкиламиногруппу, пирролидин-1-ильную группу, которая может иметь аминогруппу или C₁₋₆-алкиламиногруппу, пиперидин-1-ильную группу, которая может иметь аминогруппу или C₁₋₆-алкиламиногруппу, азепанильную группу, которая может иметь аминогруппу или C₁₋₆-алкиламиногруппу, или азоканильную группу, которая может иметь аминогруппу

5 или C₁₋₆-алкиламиногруппу;

(2) более предпочтительно, группу, представленную одной из формул:



(где R⁵⁰ означает аминогруппу или метиламиногруппу; одна из групп, или R⁵¹, или R⁵², означает либо аминогруппу, либо метиламиногруппу, а другая означает атом водорода; одна из групп, или R⁵³, или R⁵⁴, означает либо аминогруппу, либо метиламиногруппу, а другая означает атом водорода; одна любая из групп R⁵⁵-R⁵⁷ означает аминогруппу или метиламиногруппу, а две оставшиеся означают атомы водорода);

25

(3) еще более предпочтительно, пиперазин-1-ильную группу, 3-аминопиперидин-1-ильную группу или 3-метиламинопиперидин-1-ильную группу и

(4) наиболее предпочтительно, пиперазин-1-ильную группу.

[Определение T^{1b}]

30 T^{1b} означает пиперазин-1-ильную группу, 3-аминопиперидин-1-ильную группу или 3-метиламинопиперидин-1-ильную группу и, в особенности предпочтительно, пиперазин-1-ильную группу.

[Определение X^{3a}]

35 X^{3a} означает атом кислорода или атом серы и, в особенности предпочтительно, атом кислорода.

[Определение X^{1a}]

X^{1a} означает атом водорода, C₂₋₆-алкенильную группу, C₂₋₆-алкинильную группу или бензильную группу, в частности,

40 (1) предпочтительно, атом водорода, 2-пентинильную группу, 2-бутинильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, бензильную группу или 2-бутенильную группу;

(2) более предпочтительно, 2-бутинильную группу или 2-бутенильную группу и

(3) еще более предпочтительно, 2-бутинильную группу.

[Определение X^{1b}]

45 X^{1b} означает атом водорода, 2-пентинильную группу, 2-бутинильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, бензильную группу или 2-бутенильную группу, в частности,

(1) предпочтительно, 2-бутинильную группу или 2-бутенильную группу и

(2) более предпочтительно, 2-бутинильную группу.

[Определение R^{1a}]

50 R^{1a} означает атом водорода, атом галогена, C₁₋₆-алкильную группу, цианогруппу или группу, представленную формулой A^{0a}-A^{1a} (где A^{0a} означает атом кислорода, атом серы, или группу, представленную формулой -NA^{2a}-; A^{1a} означает атом водорода, C₁₋₆-алкильную группу, C₂₋₆-алкенильную группу, C₂₋₆-алкинильную группу, фенильную группу,

цианофенильную группу, карбамоилфенильную группу, бензильную группу, пиридилметильную группу или пиридилную группу, и A^{2a} означает атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу)", в частности,

(1) предпочтительно, атом водорода, атом хлора, цианогруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, метилтиогруппу, аллилоксигруппу, 2-бутилоксигруппу, фенилоксигруппу, цианофенилоксигруппу, карбамоилфенилоксигруппу, фенилметилоксигруппу, (фенилметил)аминогруппу, пиридилметилоксигруппу, пиридилоксигруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу или диэтиламиногруппу;

(2) более предпочтительно, атом водорода, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, 2-цианофенилоксигруппу или 2-карбамоилфенилоксигруппу и,

(3) еще более предпочтительно, атом водорода, метоксигруппу, этоксигруппу или изопропилоксигруппу.

[Определение X^{2a}]

X^{2a} означает атом водорода, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{1-6} -алкинильную группу, циклогексенильную группу, 1Н-пиридин-2-онильную группу, 1-метил-1Н-пиридин-2-онильную группу, C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей В, фенильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей В, 5- или 6-членную гетероарильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей В, фенил C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей В, или пиридил C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей В:

(группа заместителей В представляет собой группу, включающую: атом хлора, атом брома, цианогруппу, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{1-6} -алкоксигруппу, карбамоильную группу, карбоксильную группу и C_{1-6} -алкоксикарбонильную группу), в частности,

(1) предпочтительно, атом водорода, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, 2-метилпропильную группу, группу, представленную формулой $-CH_2-R^{10}$ (где R^{10} означает карбамоильную группу, карбоксильную группу, метоксикарбонильную группу, цианогруппу, циклопропильную группу или метоксигруппу), 3-цианопропильную группу, арильную группу, 2-пропинильную группу, 2-бутильную группу, 2-метил-2-пропенильную группу, 2-циклогексинильную группу, хлорпиридилную группу, метоксипиридилную группу, метоксипиримидильную группу, пиридилную группу, фурильную группу, тиенильную группу, пиридилметильную группу, 1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу, 1-метил-1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу, фенильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей Y, бензильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей Y, или фенетильную группу, которая может иметь группы, выбираемые из указанной ниже группы заместителей Y (группа заместителей Y представляет собой группу, включающую: атом хлора, атом брома, метоксигруппу, цианогруппу, винильную группу и метильную группу);

(2) более предпочтительно, метильную группу, н-пропильную группу, арильную группу, 2-пропинильную группу, 2-бутильную группу, циклопропилметильную группу, фенильную группу, 3-пиридилную группу, 3-фурильную группу, 3-тиенильную группу, 2-метокси-5-пиримидинильную группу, 2-метокси-5-пиридилную группу, 2-хлор-4-пиридилную группу или 1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу и;

(3) еще более предпочтительно, метильную группу, аллильную группу, циклопропилметильную группу, 3-пиридилную группу, 3-фурильную группу, 2-метокси-5-пиримидинильную группу, 2-метокси-5-пиридилную группу, 2-хлор-4-пиридилную группу или 1Н-пиридин-2-он-5-ильную группу.

Предпочтительные группы, указанные в определениях T^{1a} или T^{1b} , X^{3a} , X^{1a} или X^{1b} , R^{1a} и X^{2a} , и в конкретных примерах соединений, включают соединения, в которых

предпочтительные группы выбраны из группы, включающей T^{1a} или T^{1b} , X^{3a} , X^{1a} или X^{1b} , R^{1a} и X^{2a} , и выбранные группы скомбинированы произвольно.

Фраза "может иметь заместители" имеет то же значение, что и "на подходящих участках может иметь произвольную комбинацию из 1 или 3 заместителей". Конкретные примеры заместителей включают:

- (1) атом галогена;
- (2) нитрогруппу;
- (3) цианогруппу;
- (4) трифторметильную группу;

(5) группу, представленную формулой $-T^2-T^3$ (где T^2 означает простую связь, C_{1-6} -алкиленовую группу, атом кислорода, атом серы, сульфинильную группу, сульфонильную группу, карбонильную группу, группы, представленные формулой $-O-CO-$, группы, представленные формулой $-CO-O-$, группы, представленные формулой $-NR^T-$, группы, представленные формулой $-CO-NR^T-$, группы, представленные формулой $-NR^T-CO-$, группы, представленные формулой $-SO_2-NR^T-$, или группы, представленные формулой $-NR^T-SO_2-$; каждый из T^3 и R^T независимо означает атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, C_{1-6} -алкоксигруппу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{6-10} -арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу или 4-8-членную гетероциклическую группу; при этом, каждый из T^3 и R^T независимо может иметь 1-3 заместителя, выбираемых из указанной ниже группы заместителей T ; при этом случаи, в которых T^2 означает простую связь и T^3 означает атом водорода, исключаются:

<Группа заместителей T >

группа заместителей T представляет собой группу, включающую гидроксильную группу, цианогруппу, атом галогена и группы, означающие C_{1-6} -алкильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{6-10} -арильную группу, 5-10-членную гетероарильную группу, 4-8-членную гетероциклическую группу, C_{1-6} -алкоксигруппу и C_{1-6} -алкилтиогруппу).

Примеры "солей" по настоящему изобретению включают соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами, соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями и соли с кислыми или основными аминокислотами, при этом фармацевтически приемлемые соли в особенности удобны.

Примеры подходящих солей с неорганическими кислотами включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, серной кислотой, азотной кислотой и фосфорной кислотой. Примеры подходящих солей с органическими кислотами включают соли с уксусной кислотой, янтарной кислотой, фумаровой кислотой, малеиновой кислотой, винной кислотой, лимонной кислотой, молочной кислотой, стеариновой кислотой, бензойной кислотой, метансульфоновой кислотой и *p*-толуолсульфоновой кислотой.

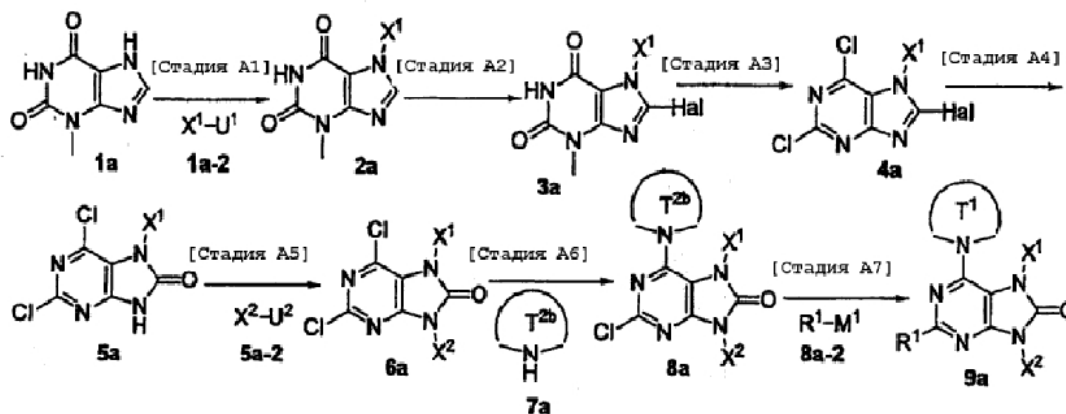
Примеры подходящих солей с неорганическими основаниями включают соли щелочных металлов, такие как соли натрия и соли калия; соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и соли магния; соли алюминия и соли аммония. Примеры подходящих солей с органическими основаниями включают соли с диэтиламином, диэтаноломином, меглумином и *N,N'*-дибензилэтилендиамином.

Примеры подходящих солей с кислой аминокислотой включают соли с аспарагиновой кислотой и глутаминовой кислотой, и примеры подходящих солей с основной аминокислотой включают соли с аргинином, лизином и орнитинном.

Далее указано значение каждого символа, используемого для описания способов получения. R^1 , R^{2a} , X^1 , X^2 , X^{3a} и T^1 имеют вышеуказанные значения. U^1 и U^2 означают уходящие группы (например, атомы хлора, атомы брома, атомы иода, метансульфонилоксигруппы, *p*-толуолсульфонилоксигруппы, $-B(OH)_2$, 4,4,5,5-тетраметил-

1,3,2-диоксаборолан-2-ильные группы или группы, представленные формулой $-\text{Sn}(\text{R}^2)_3$ (где R^2 означает C_{1-6} -алкильную группу)). Hal означает атом галогена, такой как атом хлора, атом брома или атом иода. M^1 означает атом водорода, атом натрия, атом калия, атом лития, $-\text{MgCl}$, $-\text{MgBr}$, $-\text{Sn}(\text{R}^2)_3$ (где R^2 имеет вышеуказанное значение) и тому подобное. Y означает атом галогена, такой как атом хлора, атом брома или атом иода, либо атом водорода. Каждый из P^1 и P^2 независимо означает аминозащитную группу, такую как бензильная группа, пивалилоксиметильную группу, третбутоксикарбонильную группу или цианоэтильную группу. T^{2b} принимает те же значения, что и T^1 , либо означает T^1 , имеющий аминогруппу, связанную с защитной группой (третбутоксикарбонильной группой и тому подобным).

Способ получения А



[Стадия А1]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (2a) путем осуществления реакции замещения между соединением (1a) [CAS № 1076-22-8] и соединением (1a-2) с целью введения заместителя по аминогруппе в положении 7 соединения (1a).

Когда соединение (1a-2) является электрофильным реагентом, представленным формулой X^1-U^1 (где X^1 и U^1 принимают вышеуказанные значения), или, в частности, алкилгалогенидом, таким как иодметан, иодэтан, иодпропан или бензилбромид; алкенилгалогенидом, таким как аллилбромид или 1-бром-3-метил-2-бутен; алкинилгалогенидом, таким как пропаргилбромид или 1-бром-2-бутин, или тому подобным, взаимодействие может быть осуществлено в указанных ниже условиях. В таких случаях предпочтительно использование 1-2-кратного количества соединения (1a-2) по отношению к соединению (1a).

Реакционные условия для реакции замещения не имеют особых ограничений, и, например, взаимодействие может быть осуществлено в растворителе, таком как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диоксан, тетрагидрофуран или толуол, в присутствии основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, цезия карбонат, гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, бутиллитий, метиллитий, литийбистриметилсилиламид, натрийбистриметилсилиламид или калийбистриметилсилиламид, при температуре в пределах от 0°C до 150°C . В этом случае предпочтительно использование 1-2-кратного количества основания по отношению к соединению (1a).

В частности, когда вводимый X^1 означает C_{6-10} -арильную группу, которая может иметь заместители, или 5-10-членную гетероарильную группу, которая может иметь заместители, взаимодействие может быть осуществлено с использованием арилбороновой кислоты, гетероарилбороновой кислоты или тому подобного в качестве соединения (1a-2). В таком случае предпочтительно использование 1-10-кратного количества соединения (1a-2) по отношению к соединению (1a).

В этом случае взаимодействие может быть выполнено в растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, толуол, пиридин, N,N-диметилформамид или N-метилпирролидон, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин, N,N-диметиламинопиридин, и катализатора на основе меди, такого как ацетат меди(II), трифторацетат меди(II), хлорид меди(II) или иодид меди(II), при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В этом случае предпочтительно использование 0,1-2-кратного количества медного катализатора по отношению к соединению (1a).

[Стадия A2]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3a) путем осуществления взаимодействия галогенирующего реагента с соединением (2a).

Конкретные примеры галогенирующего реагента включают N-хлорсукцинид, N-бромсукцинид и N-иодсукцинид. Предпочтительно использование 1-4-кратного количества такого галогенирующего реагента по отношению к соединению (1a).

Реакционные условия галогенирования не имеют особых ограничений, и взаимодействие может быть проведено в растворителе, таком как ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран и диметоксиэтан, при температуре в пределах от 0°C до 150°C.

[Стадия A3]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (4a) с помощью хлорирующего соединения (3a).

Реакционные условия не имеют особых ограничений, и взаимодействие может быть выполнено на соединении (3a) с помощью оксихлорида фосфора, пентахлорида фосфора, либо смеси указанных соединений, в растворителе или без растворителя, при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В качестве растворителя может быть использован толуол, ацетонитрил, дихлорэтан и тому подобное.

[Стадия A4]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (5a) путем гидролиза соединения (4a).

Взаимодействие может быть выполнено с использованием основания, такого как ацетат натрия, карбонат калия или гидроксид натрия, в растворителе, таком как диметилсульфоксид (влажн.), N-метилпирролидон (влажн.), тетрагидрофуран (влажн.) или вода, либо в смеси указанных растворителей, при температуре в пределах от 0°C до 150°C. Предпочтительно использование 1-10-кратного количества основания по отношению к соединению (4a).

[Стадия A5]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6a) путем осуществления реакции замещения между соединением (5a) и соединением (5a-2).

Когда X² означает атом водорода, эта стадия может быть опущена.

Когда соединение (5a-2) является электрофильным реагентом, представленным формулой X²-U² (где X² и U² принимают вышеуказанные значения), или, в частности, алкилгалогенидом, таким как иодметан, иодэтан, иодпропан или бензилбромид; алкенилгалогенидом, таким как аллилбромид или 1-бром-3-метил-2-бутен; алкинилгалогенидом, таким как пропаргилбромид или 1-бром-2-бутин, или тому подобным, взаимодействие может быть осуществлено в указанных ниже условиях. В таких случаях предпочтительно использование 1-2-кратного количества соединения (5a-2) по отношению к соединению (5a).

Реакционные условия для реакции замещения не имеют особых ограничений, и, например, взаимодействие может быть осуществлено в растворителе, таком как диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, диоксан, тетрагидрофуран или толуол, в присутствии основания, такого как гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, цезия карбонат, гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, бутиллитий, метиллитий,

литийбистриметилсилиламид, натрийбистриметилсилиламид или калийбистриметилсилиламид, при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В этом случае предпочтительно использование 1-2-кратного количества основания по отношению к соединению (5а).

5 В частности, когда вводимый X^2 означает C_{6-10} -арильную группу, которая может иметь заместители, или 5-10-членную гетероарильную группу, которая может иметь заместители, взаимодействие может быть осуществлено с использованием арилбороновой кислоты, гетероарилбороновой кислоты или тому подобного в качестве соединения (5а-2). В таком случае предпочтительно использование 1-10-кратного количества соединения (5а-2) по отношению к соединению (5а).

10 В этом случае взаимодействие может быть выполнено в растворителях, таких как дихлорметан, хлороформ, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, толуол, пиридин, N,N-диметилформаамид или N-метилпирролидон, в присутствии основания, такого как триэтиламин, диизопропилэтиламин, пиридин или N,N-диметиламинопиридин, и катализатора на основе меди, такого как ацетат меди(II), трифторацетат меди(II), хлорид меди(II) или иодид меди(II), при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В этом случае предпочтительно использование 0,1-2-кратного количества медного катализатора по отношению к соединению (5а).

[Стадия А6]

20 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (8а) путем осуществления взаимодействия соединения (7а) с соединением (6а). В данном случае предпочтительно использование 1-4-кратного количества соединения (7а) по отношению к соединению (6а).

25 Реакционные условия не имеют особых ограничений. Например, взаимодействие может быть осуществлено путем смешивания соединения (6а) и соединения (7а) в присутствии или отсутствии растворителя, такого как N,N-диметилформаамид, N-метилпирролидон, метанол, этанол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, толуол или ксилол в присутствии или отсутствии основания, такого как триэтиламин, бикарбонат натрия или карбонат калия, при температуре в пределах от 0°C до 200°C.

30 [Стадия А7]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (9а) путем введения заместителя в положение 2 соединения (8а) посредством осуществления реакции замещения между соединением (8а) и соединением (8а-2).

35 Соединение (8а-2), представленное формулой R^1-M^1 (где каждый из R^1 и M^1 независимо принимает вышеуказанные значения), является приемлемым, если представляет собой соединение, которое может действовать как нуклеофильное средство в присутствии или отсутствии соответствующего основания, и конкретными предпочтительными примерами являются алкиловые спирты, такие как метанол, н-пропанол, изопропанол и бензиловый спирт; ариловые спирты, такие как фенол и салициламид; алкиламины, такие как аммиак, метиламин, диметиламин и диэтиламин; ариламины, такие как анилин; алкилмеркаптаны, такие как метантиол и третбутилмеркаптан; арилмеркаптаны, такие как тиофенол; или другие соединения, такие как литийорганические реагенты; реактивы Гриньяра и органические соединения меди. В этом случае предпочтительно использование соединения (8а-2) при 1-10-кратном количестве по отношению к соединению (8а), или при массовом соотношении от 5 до 100 между соединением (8а-2) и соединением (8а).

45 Растворители, которые могут быть использованы для взаимодействия, включают ацетонитрил, N,N-диметилформаамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан, метанол и этанол.

50 Взаимодействие может быть выполнено в присутствии или отсутствии основания, и при осуществлении взаимодействия в присутствии основания в качестве основания можно использовать гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид лития, гидрид натрия, гидрид

калия, бутиллитий, метиллитий, литийбистриметилсилиламид, натрийбистриметилсилиламид, калийбистриметилсилиламид, триэтиламин и тому подобное. В этом случае предпочтительно использование 1-10-кратного количества основания по отношению к соединению (8a). Взаимодействие может быть выполнено при

5 температуре в пределах от 0°C до 150°C.

Соединение (9a) может быть получено осуществлением взаимодействия соединения (8a), в присутствии катализатора на основе переходного металла, такого как палладиевый катализатор, с соединением (8a-2), в котором M^1 означает MgCl, MgBr, $Sn(R^Z)_3$ (где R^Z принимает вышеуказанные значения) или тому подобное. В этом случае

10 предпочтительно использование 1-50-кратного количества соединения (8a-2) по отношению к соединению (8a).

Здесь в качестве реакционного растворителя можно использовать ацетонитрил, N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диметоксиэтан или тому подобное.

15 Примеры катализатора на основе металла включают палладиевые катализаторы или катализаторы на основе меди. В качестве палладиевого катализатора можно использовать тетракистрифенилфосфинпалладий, палладийацетат, дибензилиденацетонпалладий или тому подобное, а в качестве катализатора на основе меди можно использовать иодид меди

20 или тому подобное. Предпочтительно использование 0,01-2-кратного количества катализатора на основе металла по отношению к соединению (8a).

Взаимодействие может быть осуществлено в присутствии фосфорорганического лиганда, и в случае проведения реакции в присутствии фосфорорганического лиганда в качестве фосфорорганического лиганда можно использовать ортололилфосфин, дифенилфосфиноферроцен или тому подобное. В этом случае предпочтительно

25 использование 1-5-кратного количества органического лиганда по отношению к катализатору на основе металла.

Взаимодействие может быть выполнено в присутствии или отсутствии основания, и при осуществлении взаимодействия в присутствии основания в качестве основания можно использовать гидроксид лития, гидроксид натрия, гидроксид калия, карбонат лития,

30 карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, фосфат кальция, литийбистриметилсилиламид, натрийбистриметилсилиламид, калийбистриметилсилиламид, триэтиламин или тому подобное. Взаимодействие может быть выполнено при реакционной температуре в пределах от 0°C до 150°C.

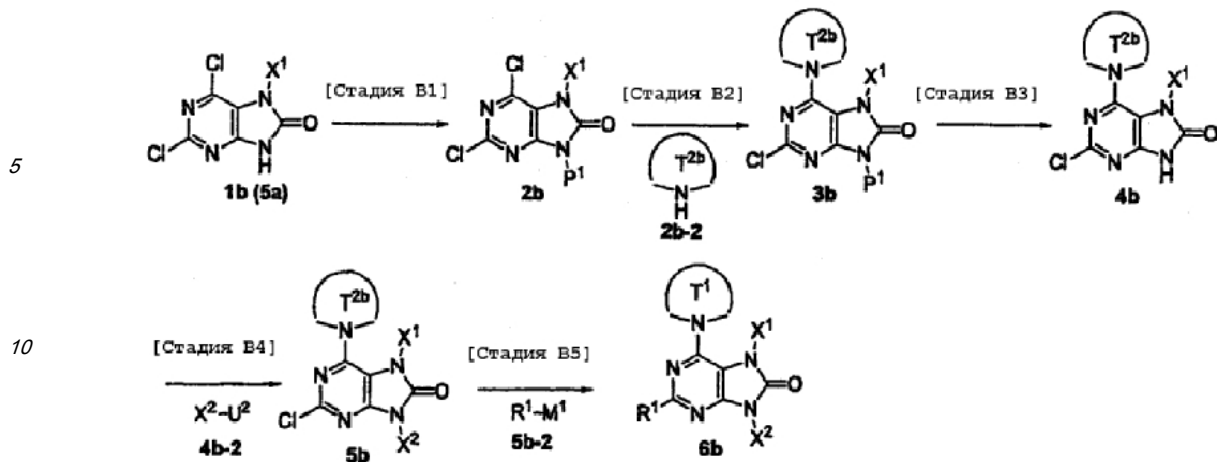
35 Когда T^{2b} в соединении (8a) содержит аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, после стадии A7 производят снятие защиты. Что касается условий реакции по снятию защиты, существуют различные способы в зависимости от используемой защитной группы, и могут быть использованы условия, обычно применяемые для отщепления защитной группы. Например, когда защитная группа

40 представляет собой третбутоксикарбонильную группу, снятие защиты может быть выполнено использованием раствора хлористого водорода в безводном метаноле, раствора хлористого водорода в безводном этаноле, раствора хлористого водорода в безводном диоксане, трифторуксусной кислоты или муравьиной кислоты.

Способ получения B

45

50



[Стадия В1]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (2b) путем защиты аминогруппы в положении 9 соединения (1b) (соединение 5a в способе получения А). Реакция введения защитной группы может быть выполнена в обычно используемых условиях, зависящих от типа используемого реагента.

В качестве аминозащитного реагента может быть использован реагент, обычно применяемый в целях введения аминозащитной группы, и, в частности, хлорметилпивалат и тому подобное. Предпочтительно использование 1-2-кратного количества защитного реагента по отношению к соединению (1b). Взаимодействие может быть выполнено с использованием в качестве растворителя ацетонитрила, N,N-диметилформаида, N-метилпирролидона, 1,4-диоксана, тетрагидрофурана, диметоксиэтана или тому подобного, и использование N,N-диметилформаида является предпочтительным.

Взаимодействие может быть выполнено в присутствии или отсутствии основания. Примеры используемого здесь основания включают карбонат цезия, карбонат лития, карбонат натрия, карбонат калия и гидрид натрия, и применение гидрида натрия является предпочтительным. В этом случае желательно использование 1-5-кратного количества основания по отношению к соединению (1b). Взаимодействие может быть выполнено при температуре в пределах от 0°C до 150°C, или, предпочтительно, при комнатной температуре.

[Стадия В2]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3b) путем осуществления взаимодействия соединения (2b) с соединением (2b-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные условиям, приведенным в способе получения А [Стадия А6].

[Стадия В3]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (4b) путем снятия аминозащитной группы в положении 9 соединения (3b).

Условия реакции изменяются в зависимости от используемой защитной группы и, например, когда защитная группа представляет собой пивалилоксиметильную группу, взаимодействие может быть выполнено в метаноле или смешанном растворителе из метанола и тетрагидрофурана, в присутствии основания, такого как метилат натрия, гидрид натрия или 1,8-диазацикло[5.4.0]-7-ундецен, при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В этом случае предпочтительно использование 0,1-2-кратного количества основания по отношению к соединению (3b).

[Стадия В4]

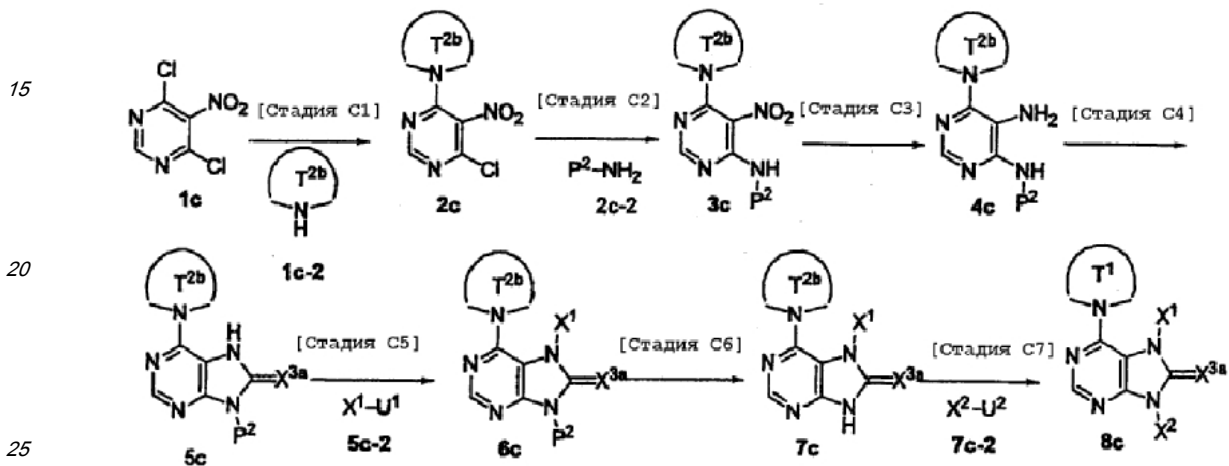
Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (5b) путем введения заместителя в аминогруппу в положении 9 соединения (4b) посредством осуществления реакции замещения между соединением (4b) и соединением (4b-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные условиям, приведенным в способе получения А [стадия А5].

[Стадия В5]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6b) путем введения заместителя в положение 2 соединения (5b) посредством осуществления реакции замещения между соединением (5b) и соединением (5b-2). Могут быть использованы

реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Когда соединение (2b-2), содержащее аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, вводят на [стадии В2], после [стадии В5] производят снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Способ получения С-1

[Стадия С1]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (2c) посредством осуществления взаимодействия 4,6-дихлор-5-нитропиримидина (1c) [CAS № 4316-93-2] с соединением (1c-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А6].

[Стадия С2]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3c) путем осуществления взаимодействия соединения (2c) с амином (2c-2), который имеет R²-защищенную аминогруппу. Здесь предпочтительно использование 1-10-кратного количества амина (2c-2).

Реакционные условия не имеют особых ограничений, и взаимодействие может быть осуществлено путем смешения соединения (2c) и соединения (2c-2) в присутствии или отсутствии растворителя, такого как N,N-диметилформамид, N-метилпирролидон, метанол, этанол, 1,4-диоксан, ацетонитрил, толуол или ксилол, в присутствии или отсутствии основания, такого как триэтиламин, бикарбонат натрия или карбонат калия, при температуре в пределах от 0°C до 150°C.

[Стадия С3]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (4c) путем восстановления нитрогруппы соединения (3c).

Реакционные условия не имеют особых ограничений и, например, каталитическое восстановление может быть выполнено путем применения катализатора на основе металла в атмосфере водорода или в присутствии 2-3-кратного количества гидразина. В качестве растворителя можно использовать метанол, этанол, N,N-диметилформамид, тетрагидрофуран, 1,2-диметоксиэтан, 1,4-диоксан, воду и смешанные растворители на основе указанных соединений. В качестве катализатора на основе металла можно использовать палладированный уголь, оксид платины, никель Ренея или тому подобное. Предпочтительно использовать катализатор на основе металла при массовом соотношении 0,5-20% по отношению к соединению (3c). Взаимодействие может быть выполнено при

температуре в пределах от 0°C до 150°C.

[Стадия С4]

Данная стадия представляет собой стадию превращения соединения (4с) в соединение (5с).

5 Реакционные условия не имеют особых ограничений, и взаимодействие может быть осуществлено в растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, этанол, метанол, 1,4-диоксан, толуол или ксилол, в присутствии или отсутствии основания, такого как триэтиламин, бикарбонат натрия или карбонат калия, с N,N'-дисукцинимидилкарбонатом, карбонилдиимидазолом, трифосгеном, тиокарбонилдиимидазолом и тому подобным, при
10 температуре в пределах от 0°C до 150°C. Предпочтительно использование 1-10-кратного количества N,N'-дисукцинимидилкарбоната.

[Стадия С5]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6с) путем осуществления реакции замещения между соединением (5с) и соединением (5с-2) с целью
15 введения заместителя в аминогруппу в положении 7 соединения (5с).

Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные условиям, приведенным в способе получения А [стадия А1].

[Стадия С6]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (7с) путем удаления
20 защитной группы R² на аминогруппе в положении 9 соединения (6с).

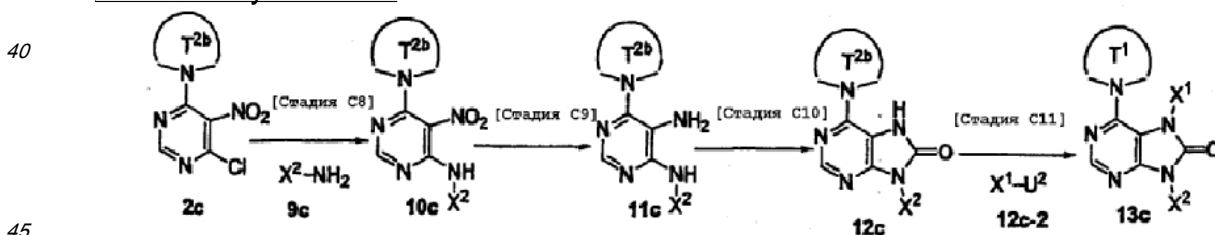
Реакционные условия изменяются в зависимости от используемой защитной группы, например, когда защитная группа представляет собой цианоэтильную группу, соединение может быть получено в метаноле или смешанном растворителе из метанола и тетрагидрофурана при воздействии основания, такого как метилат натрия или гидрид
25 натрия, при температуре в пределах от 0°C до 150°C. В этом случае предпочтительно применение 1-10-кратного количества основания по отношению к соединению (6с).

[Стадия С7]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (8с) путем осуществления реакции замещения между соединением (7с) и соединением (7с-2) с целью
30 введения заместителя в аминогруппу в положении 9 соединения (7с). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А5].

Когда соединение (1с-2), содержащее аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, вводят на [стадии С1], после [стадии С7]
35 выполняют снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Способ получения С-2



[Стадия С8]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (10с) путем осуществления взаимодействия соединения (2с) с амином (9с). В этом случае предпочтительно применение 1-10-кратного количества амина (9с).

50 Реакционные условия не имеют особых ограничений, и могут быть использованы условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения С-1 [стадия С2].

[Стадия С9]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (11с) путем восстановления нитрогруппы соединения (10с). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения С [стадия С3].

5 [Стадия С10]

Данная стадия представляет собой стадию превращения соединения (11с) в цикломочевину (12с). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения С [стадия С4].

[Стадия С11]

10 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (13с) путем осуществления реакции замещения между соединением (12с) и соединением (12с-2) с целью введения заместителя в аминогруппу в положении 7 соединения (12с). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А1].

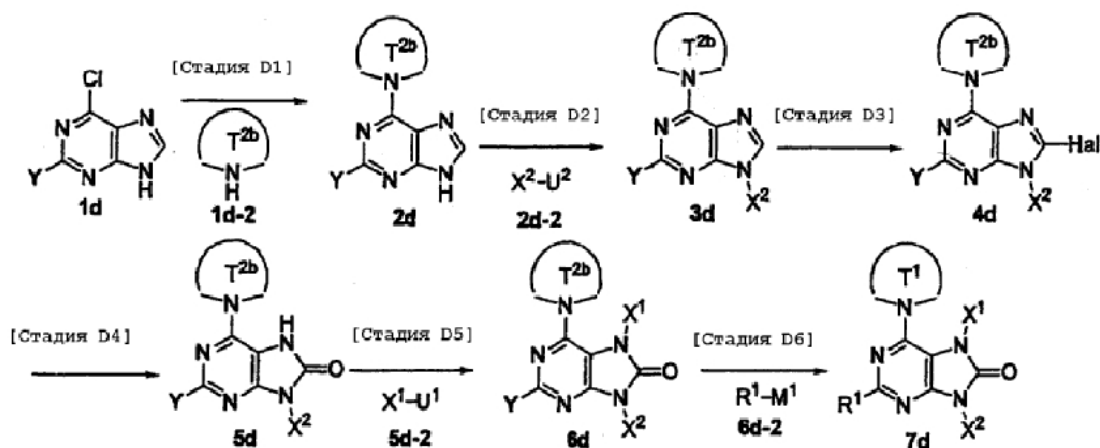
15 Когда T^{2b} содержит аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, после [стадии С11] следует снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Способ получения D

20

25

30



[Стадия D1]

35 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (2d) путем осуществления взаимодействия соединения (1d) с соединением (1d-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А6].

[Стадия D2]

40 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3d) путем осуществления реакции замещения между соединением (2d) и соединением (2d-2) с целью введения заместителя в аминогруппу в положении 9 соединения (2d). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А5].

[Стадия D3]

45 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (4d) путем осуществления взаимодействия соединения (3d) с галогенирующим реагентом. Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А2].

[Стадия D4]

50 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (5d) путем осуществления гидролиза соединения (4d). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А4].

[Стадия D5]

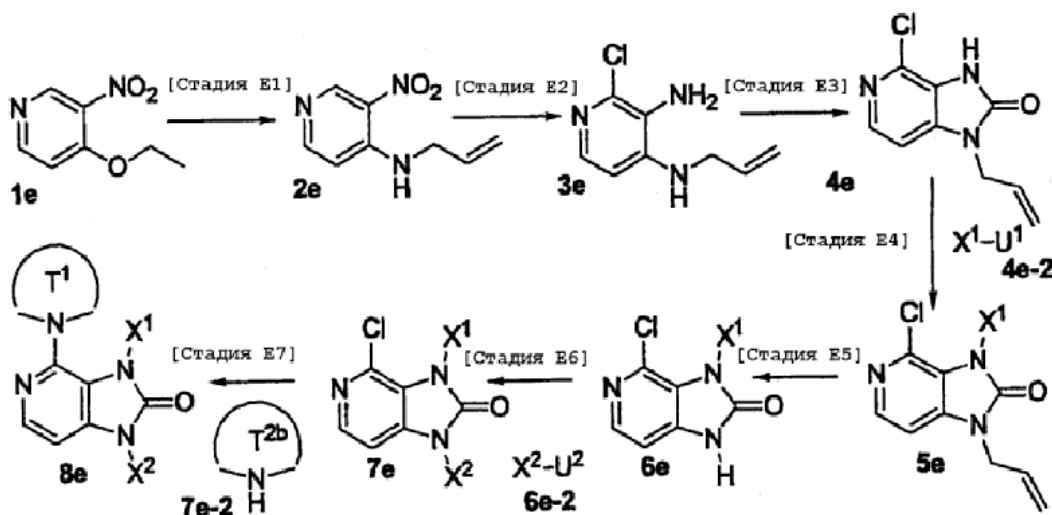
Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6d) путем введения заместителя в аминогруппу в положении 7 соединения (5d). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А1].

[Стадия D6]

Когда Y означает галогеновую группу, такую как атом хлора, заместитель может быть введен в положение 2 соединения (6d). Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (7d) путем осуществления реакции замещения между соединением (6d) и соединением (6d-2) с целью введения заместителя в положение 2 соединения (6d). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7]. Когда Y означает атом водорода, данная стадия может быть опущена.

На [стадии D1], когда вводят соединение (1d-2), содержащее аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, после [стадии D6] выполняют снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Способ получения E



[Стадия E1]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (2e) путем осуществления взаимодействия 4-этокси-3-нитропиридингидрохлорида (1e) [CAS № 94602-04-7] с аллиламином. В этом случае предпочтительно применение 1-20-кратного количества аллиламина по отношению к соединению (1e).

Взаимодействие может быть осуществлено при интервале температур от 20°C до 150°C. В качестве реакционного растворителя можно использовать метанол, этанол, воду или смешанный растворитель на основе вышеуказанных соединений.

[Стадия E2]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3e) путем осуществления восстановительного хлорирования соединения (2e).

В качестве восстанавливающего агента могут быть использованы соли олова, такие как хлорид олова. В этом случае предпочтительно применение 4-20-кратного количества восстанавливающего агента по отношению к соединению (2e). В качестве растворителя может быть использована концентрированная хлористоводородная кислота.

Взаимодействие может быть осуществлено при интервале температур от 20°C до 150°C.

[Стадия E3]

Данная стадия предназначена для превращения соединения (3e) в цикломочевину (4e). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям,

приведенным в способе получения С [стадия С4].

[Стадия E4]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (5e) путем осуществления взаимодействия соединения (4e) с соединением (4e-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А1].

[Стадия E5]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6e) путем разложения аллильной группы соединения (5e).

Реакционные условия не имеют особых ограничений, и соединение (6e) может быть получено при взаимодействии с осмиевой кислотой и периодатом натрия в растворителе, таком как тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан или вода при 20°C-100°C.

[Стадия E6]

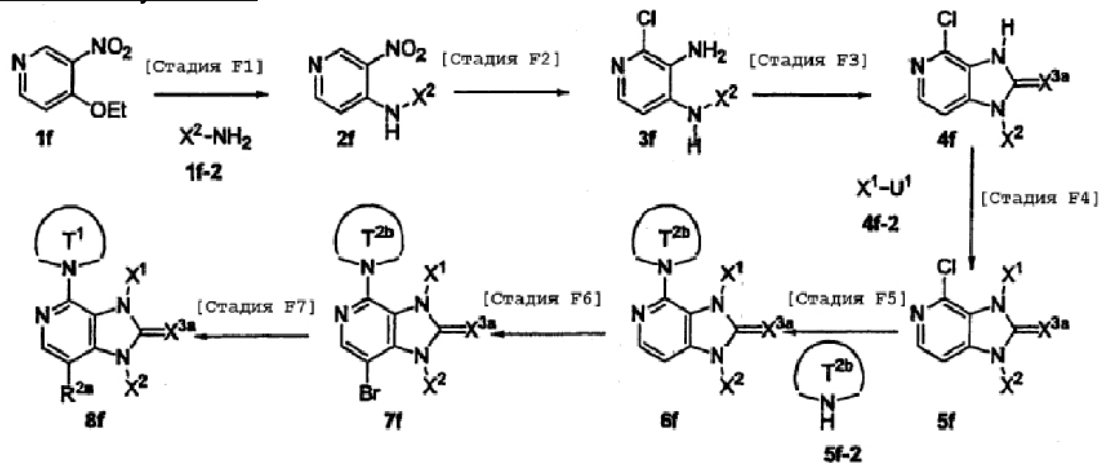
Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (7e) путем осуществления взаимодействия соединения (6e) с соединением (6e-2) с целью введения заместителя в аминогруппу в положение 1 соединения (6e). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А5].

[Стадия E7]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (8e) путем осуществления взаимодействия соединения (7e) с соединением (7e-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А6].

Когда соединение (7e-2), содержащее аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, вводят на [стадии E7], после [стадии E7] производят снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения А [стадия А7].

Способ получения F



[Стадия F1]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (1f) с соединением (1f-2).

Взаимодействие может быть осуществлено при интервале температур от 20°C до 150°C.

В качестве реакционного растворителя можно использовать метанол, этанол, воду или смешанный растворитель на основе вышеуказанных соединений. В этом случае предпочтительно применение 5-100-кратного количества соединения (1f-2) по отношению к соединению (1f).

[Стадия F2]

Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (3f) путем

осуществления восстановительного хлорирования соединения (2f). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения E [стадия E2].

[Стадия F3]

5 Данная стадия представляет собой стадию превращения соединения (3f) в соединение (4f). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения C [стадия C4].

[Стадия F4]

10 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (5f) путем введения заместителя в аминогруппу в положение 3 соединения (4f). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения A [стадия A1].

[Стадия F5]

15 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (6f) путем осуществления взаимодействия соединения (5f) с соединением (5f-2). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения A [стадия A6].

[Стадия F6]

20 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (7f) путем осуществления взаимодействия галогенирующего реагента с соединением (6f). Могут быть использованы реакционные условия, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения A [стадия A2].

[Стадия F7]

25 Данная стадия представляет собой стадию получения соединения (8f) путем осуществления взаимодействия нуклеофильного агента с соединением (7f) в присутствии катализатора и основания.

В качестве нуклеофильного агента можно использовать производные фенола или анилина, или тому подобное, и предпочтительно применение 1-3-кратного количества нуклеофильного агента по отношению к соединению (7f). В качестве основания можно
30 использовать карбонат цезия и тому подобное, и предпочтительно применение 1-3-кратного количества основания по отношению к соединению (7f). В качестве катализатора может быть использован катализатор на основе меди, такой как хлорид меди(I), и 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептадион, и предпочтительно применение 0,001-0,2-кратного количества каждого из указанных соединений. В качестве реакционного растворителя
35 можно использовать 1-метил-2-пирролидон, N,N-диметилформамид и тому подобное. Взаимодействие может быть осуществлено при интервале температур от 20°C до 150°C.

Когда соединение (5f-2), содержащее аминогруппу, защищенную защитной группой, такой как третбутоксикарбонильная группа, вводят на [стадии F7], после [стадии F7]
40 производят снятие защиты. Могут быть использованы реакционные условия для снятия защиты, аналогичные соответствующим условиям, приведенным в способе получения A [стадия A7].

Вышеуказанные способы являются характерными способами получения соединения (I) по настоящему изобретению. Исходные соединения и различные реагенты, используемые в способах получения соединений по настоящему изобретению, могут представлять собой
45 соли или гидраты, либо сольваты в зависимости от типов используемых исходных материалов, растворителей или тому подобного, и не имеют определенных ограничений до тех пор, пока не препятствуют взаимодействиям. Типы используемых растворителей зависят от типов используемых исходных соединений, реагентов или тому подобного, и не имеют определенных ограничений до тех пор, пока не препятствуют взаимодействиям и
50 растворяют до некоторой степени исходные материалы. Когда соединение (I) по настоящему изобретению получают в свободной форме, указанное соединение может быть превращено общепринятыми способами в соль или гидрат, представляющие собой возможные формы вышеуказанного соединения (I).

Когда соединение (I) по настоящему изобретению получают в виде соли или гидрата, такой продукт может быть превращен общепринятым способом в свободную форму вышеуказанного соединения (I).

Кроме того, различные изомеры соединения (I) по настоящему изобретению (например, геометрические изомеры, энантиомеры, обусловленные асимметрическими углеродами, ротамеры, стереоизомеры и таутомеры) могут быть очищены и выделены характерными способами выделения, примеры таких способов включают перекристаллизацию, способы с использованием диастереомерных солей, разделение на основе ферментов и различные хроматографические способы (например, тонкослойную хроматографию, колоночную хроматографию и газовую хроматографию).

Соединения по настоящему изобретению, соли или гидраты указанных соединений могут быть формулированы общепринятыми способами в таблетки, порошки, крупички, гранулы, таблетки с защитным слоем, капсулы, сиропы, пастилки, средства для ингаляции, суппозитории, средства для инъекции, мази, глазные мази, глазные капли, капли для носа, ушные капли, компрессы, лосьоны и проч. Такие составы могут быть получены с использованием типичных разбавителей, связующих веществ, смазывающих средств, красителей, корригентов и, по желанию, стабилизаторов, эмульгаторов, усилителей всасывания, поверхностно-активных веществ, модуляторов pH, консервантов, антиоксидантов и проч., и материалов, обычно используемых в качестве ингредиентов фармацевтических препаратов, согласно общепринятым способам. Например, препарат для перорального приема может быть получен объединением соединения по настоящему изобретению или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения с разбавителем и, по желанию, связующим средством, дезинтегрирующим средством, смазывающим средством, красителем, корригентом или тому подобным, и формулированием смеси в порошки, крупички, гранулы, таблетки, таблетки с защитным слоем, капсулы или тому подобное, согласно общепринятым способам. Примеры веществ включают, например, животные и растительные масла, такие как соевое масло, говяжье топленое сало и синтетический глицерид; углеводороды, такие как вазелиновое масло, сквалан и твердый парафин; сложнэфирные синтетические масла, такие как октилдодецилмиристант и изопропилмиристант; высшие спирты, такие как цетостеариловый спирт и бегениловый спирт; силиконовые смолы; силиконовые масла; поверхностно-активные вещества, такие как полиоксиэтиленовый эфир жирной кислоты, сорбитановый эфир жирной кислоты, глицериновый эфир жирной кислоты, полиоксиэтиленсорбитановый эфир жирной кислоты, полиоксиэтиленовый эфир гидрогенизированного касторового масла и блочный сополимер полиоксиэтилен-полиоксипропилен; водорастворимые полимеры, такие как гидроксипропилцеллюлоза, полиакриловая кислота, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль, поливинилпирролидон и метилцеллюлоза; низшие спирты, такие как этанол и изопропанол; многоатомные спирты, такие как глицерин, пропиленгликоль, дипропиленгликоль и сорбит; сахара, такие как глюкоза и сахароза; неорганические порошкообразные вещества, такие как безводная кремневая кислота, алюмосиликат магния и силикат алюминия; и чистую воду. Разбавляющие средства включают, например, лактозу, кукурузный крахмал, белый сахар, глюкозу, маннит, сорбит, кристаллическую целлюлозу и диоксид кремния. Связующие вещества включают, например, поливиниловый спирт, простой поливиниловый эфир, метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гуммиарабик, трагакантовую камедь, желатин, шеллак, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, поливинилпирролидон, блочный сополимер полипропиленгликоль-полиоксиэтилен и меглумин. Дезинтегрирующие средства включают, например, крахмал, агар, желатин в порошке, кристаллическую целлюлозу, карбонат кальция, бикарбонат натрия, цитрат кальция, декстрин, пектин и кальцийкарбоксиметилцеллюлозу. Смазывающие вещества включают, например, стеарат магния, тальк, полиэтиленгликоль, оксид кремния и гидрогенизированное растительное масло. Красители включают фармацевтически приемлемые красители. Корригенты включают какао-порошок, ментол, ароматические порошки, масло мяты перечной,

борнейскую камфору и корицу в порошке. Таблетки и гранулы могут быть покрыты сахаром, либо, по желанию, могут быть использованы другие подходящие покрытия. Растворы, такие как сиропы или препараты для инъекции, могут быть сформулированы путем объединения соединения по настоящему изобретению, или фармацевтически приемлемой соли

5 указанного соединения, с модулятором pH, солюбилизующим средством, изотонизирующим средством или тому подобным и, по желанию, с вспомогательным солюбилизующим средством, стабилизатором и прочим, согласно общепринятым способам. Способы получения препарата для наружного применения не ограничены, и такие препараты могут быть получены общепринятыми способами. В частности, различные материалы, обычно используемые для получения фармацевтических средств, псевдо-
10 лекарств, косметических средств и прочего, могут быть использованы в качестве материалов основы для формулирования средств для наружного применения. А именно, используемые в качестве основы материалы включают, например, животные и растительные масла, минеральные масла, сложнэфирные масла, воски, высшие спирты,
15 жирные кислоты, силиконовые масла, поверхностно-активные вещества, фосфолипиды, спирты, многоатомные спирты, водорастворимые полимеры, глинистые минералы и чистую воду. Кроме того, препараты для наружного применения по настоящему изобретению могут содержать, по желанию, модуляторы pH, антиоксиданты, хелатирующие средства, бактерицидные/противогрибковые средства, красители, пахучие вещества и пр. Но
20 перечисленные вещества не ограничивают виды материалов основы, используемых в препаратах для наружного применения по настоящему изобретению. По необходимости, препараты могут содержать стимуляторы дифференцировки, улучшающие кровоток средства, бактерицидные средства, противовоспалительные средства, клеточные активаторы, витамины, аминокислоты, увлажнители, кератолитические средства и проч. Количество вышеперечисленных материалов основы доводят до концентрации в пределах,
25 используемых для получения стандартных препаратов наружного применения.

Когда вводят соединение по настоящему изобретению, или соль указанного соединения, или гидрат указанного соединения, формы соединения не имеют ограничения, и соединение может быть введено перорально или парентерально общепринятым способом.

30 Например, соединение может быть введено в лекарственной форме, такой как таблетка, порошок, гранула, капсула, сироп, пастилка, средство для ингаляции, суппозиторий, средство для инъекции, мазь, глазная мазь, глазные капли, капли для носа, ушные капли, компресс и лосьон. Доза фармацевтического средства по настоящему изобретению может быть выбрана с учетом тяжести симптомов, возраста, пола, массы, формы
35 соединения, типа соли, конкретного вида лекарства и проч.

Доза изменяется в зависимости от болезни пациента, тяжести симптомов, возраста, пола и восприимчивости к лекарству. Фармацевтическое средство по настоящему изобретению вводят однократно или за несколько раз при интервале доз порядка 0,03-1000 мг/взрослый/день, предпочтительно, 0,1-500 мг/взрослый/день, более
40 предпочтительно, 0,1-100 мг/взрослый/день. Инъекция может быть введена при дозе порядка 1-3000 мг/кг, предпочтительно, 3-1000 мг/кг.

Наилучший способ осуществления изобретения

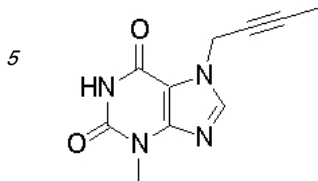
Соединения по настоящему изобретению могут быть получены, например, способами, описанными в следующих примерах. Однако эти примеры приведены только с целью
45 иллюстрации соединений, и соединения по настоящему изобретению никоим образом не ограничиваются указанными примерами. Фраза "очистка с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой", используемая в данном описании, означает очистку с применением высокоэффективной жидкостной хроматографией с
обращенной фазой, при которой используют в качестве подвижной фазы смесь
50 ацетонитрил-вода (содержащую 0,1% трифторуксусной кислоты), если не оговорено особо.

Здесь далее, число перед названием соединения означает номер примера и также номер соединения.

Пример 1

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

1а) 7-(2-Бутинил)-3-метил-3,7-дигидропурин-2,6-дион

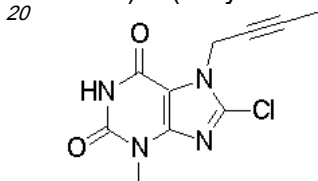


10 1-Бром-2-бутин (55,3 мл) и безводный карбонат калия (84,9 г) добавляют к смеси 3-метилксантина [CAS № 1076-22-8] (100 г) и N,N-диметилформамида (1000 мл), и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. После завершения взаимодействия к реакционному раствору добавляют воду (1000 мл), полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, и затем белый осадок собирают фильтрованием. Полученное белое твердое

15 вещество промывают водой и третбутилметилловым эфиром, что дает указанное в заголовке соединение (112 г).

^1H -ЯМР(ДМСО- d_6) δ 1,82 (т, J=2,2 Гц, 3H), 3,34 (с, 3H), 5,06 (кв, J=2,2 Гц, 2H), 8,12 (с, 1H), 11,16 (шир.с, 1H).

20 1b) 7-(2-Бутинил)-8-хлор-3-метил-3,7-дигидропурин-2,6-дион

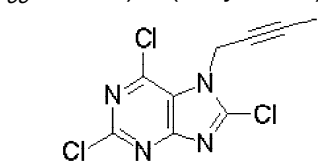


7-(2-Бутинил)-3-метил-3,7-дигидропурин-2,6-дион (112 г) растворяют в N,N-диметилформамида (2200 мл), затем к полученной смеси добавляют N-хлорсукцинид (75,3 г) и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти часов. После завершения взаимодействия к реакционному раствору добавляют воду (2200 мл), полученный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часа. Затем

30 белый осадок собирают фильтрованием. Полученное белое твердое вещество промывают водой и третбутилметилловым эфиром, что дает указанное в заголовке соединение (117 г).

^1H -ЯМР(ДМСО- d_6) δ 1,78 (т, J=2,0 Гц, 3H), 3,30 (с, 3H), 5,06 (кв, J=2,0 Гц, 2H), 11,34 (шир.с, 1H).

35 1с) 7-(2-Бутинил)-2,6,8-трихлор-7H-пурин



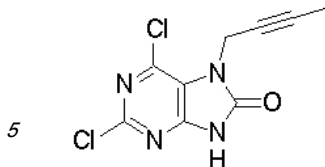
Смесь 7-(2-бутинил)-8-хлор-3-метил-3,7-дигидропурин-2,6-диона (2,52 г) и оксихлорида фосфора (100 мл) перемешивают при 120°C в течение 14 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, затем добавляют пентахлорид фосфора (4,15 г) и реакционный раствор перемешивают вновь при 120°C в

45 течение 24 часов. Реакционный раствор охлаждают до комнатной температуры, растворитель удаляют перегонкой при пониженном давлении и остаток растворяют в тетрагидрофуране. Полученную реакционную смесь выливают в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и экстрагируют, используя этилацетат. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли, и

50 затем сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (смесь этилацетат:гексан=1:3), что дает указанное в заголовке соединение (2,40 г).

^1H -ЯМР(CDCl_3) δ 1,82 (т, J=2,4 Гц, 3H), 5,21 (кв, J=2,4 Гц, 2H).

1d) 7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-7,9-дигидропурин-8-он

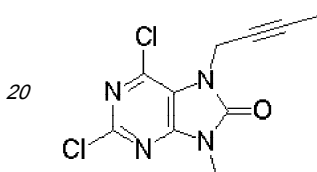


7-(2-Бутинил)-2,6,8-трихлор-7Н-пурин (1,0 г) растворяют в диметилсульфоксиде (20 мл) и затем к смеси добавляют ацетат натрия (595 мг) и бикарбонат натрия (366 мг). Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и затем добавляют 1н водный раствор хлористоводородной кислоты (5,0 мл) и 80 мл воды. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, и затем белый осадок собирают путем фильтрования. Полученное белое твердое вещество промывают водой and третбутилметиловым эфиром, что дает

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ 1,79 (т, J=2,4 Гц, 3H), 4,70 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 12,95 (шир.с, 1H).

МС *m/e* (ESI) 257(MH $^+$).

1e) 7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-9-метил-7,9-дигидропурин-8-он

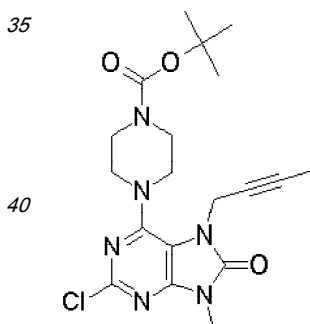


7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-7,9-дигидропурин-8-он (435 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл) и затем к раствору добавляют метилиодид (158 мкл) и безводный карбонат калия (468 мг). Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и затем добавляют воду (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение одного часа белый осадок собирают путем фильтрования. Полученное белое твердое вещество промывают водой и третбутилметиловым эфиром, что дает указанное в заголовке соединение (355 мг).

30 $^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ 1,78 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,33 (с, 3H), 4,76 (кв, J=2,4 Гц, 2H).

МС *m/e* (ESI) 271(MH $^+$).

1f) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

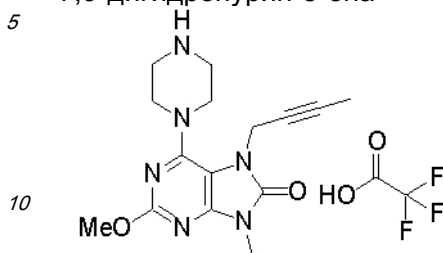


45 7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-9-метил-7,9-дигидропурин-8-он (334 мг) растворяют в ацетонитриле (5 мл), добавляют третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (300 мг) и триэтиламин (190 мкл) и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 96 часов. После завершения взаимодействия к реакционному раствору добавляют 1н хлористоводородную кислоту (3 мл) и воду (10 мл), и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Полученный органический слой промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния. Образовавшийся органический слой концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (смесь этилацетат: гексан=1:3), что дает указанное в заголовке соединение (312 мг).

50

$^1\text{H-NMR}$ (DMCO- d_6) δ 1,47 (с, 9H), 1,77 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,33-3,36 (м, 4H), 3,41 (с, 3H), 3,56-3,60 (м, 4H), 4,63 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H).

1g) Трифторуксусная соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



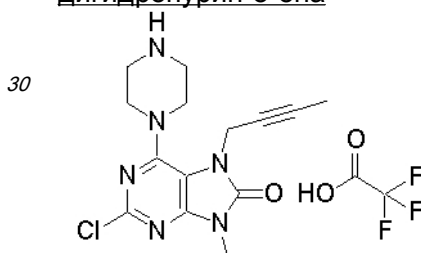
Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (8 мг) растворяют в метаноле (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют гидрид натрия (60-72%, в масле) (5 мг). После перемешивания при 80°C в течение четырех часов к реакционному раствору добавляют насыщенный водный хлорид аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют и остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (4,26 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CD $_3$ OD) δ 1,78 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,37 (с, 3H), 3,41-3,45 (м, 4H), 3,60-3,64 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 4,66 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H)

MS *m/e* (ESI) 317 (M+H) $^+$

Пример 2

Трифторуксусная соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

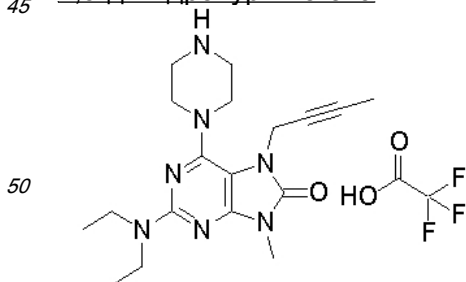


Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (15 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте (1 мл). Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (11,07 мг).

MS *m/e* (ESI) 321(M+H) $^+$

Пример 3

Трифторуксусная соль 7-(2-бутинил)-2-диэтиламино-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]

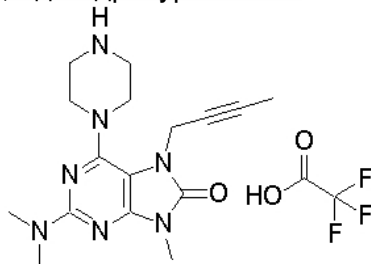
пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (4 мг) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют диэтиламин (50 мкл). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение четырех часов и затем концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный

5
реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,63 мг).

МС m/e (ESI) 358(M+H)⁺

Пример 4

10 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-диметиламино-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

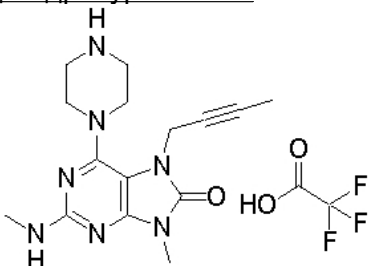


20 Используя третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (10 мг) и диметиламин (30 мкл) вместо диэтиламина в методике примера 3, указанное в заголовке соединение (5,96 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 3.

МС m/e (ESI) 330(M+H)⁺

Пример 5

25 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-метил-2-метиламино-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

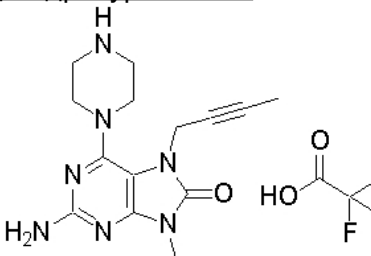


35 Используя метиламин (40% раствор в метаноле) (50 мкл) вместо диэтиламина в методике примера 4, указанное в заголовке соединение (4,35 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 4.

МС m/e (ESI) 316(M+H)⁺

Пример 6

40 Трифторуксуснокислая соль 2-амино-7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



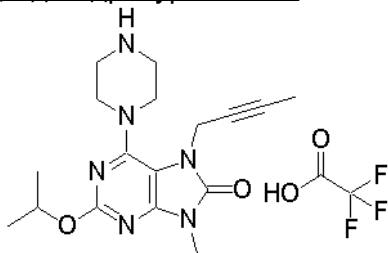
50 Используя водный аммиак (28%-30%) (30 мкл) вместо диэтиламина в методике примера 4, указанное в заголовке соединение (0,84 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 4.

Пример 7

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-изопропокси-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-

7,9-дигидропурин-8-она

5



10

Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (5 мг) растворяют в изопропанол (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют гидрид натрия (60%-72%, в масле) (5 мг). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение четырех часов, добавляют к реакционному раствору насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (1,56 мг).

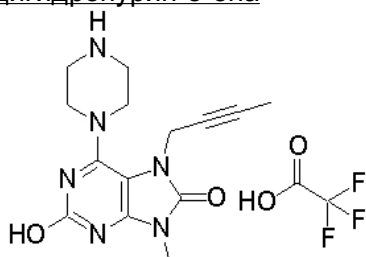
15

20

МС m/e (ESI) 345(M+H)⁺Пример 8

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-гидрокси-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

25



30

Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (5 мг) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют 4-метоксибензиловый спирт (30 мкл) и гидрид натрия (60%-72%, в масле) (5 мг). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение четырех часов, к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (1,56 мг).

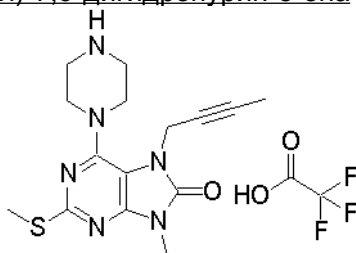
35

40

МС m/e (ESI) 303(M+H)⁺Пример 9

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-метилсульфанил-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

45



50

Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (5 мг) растворяют в 1-метил-2-

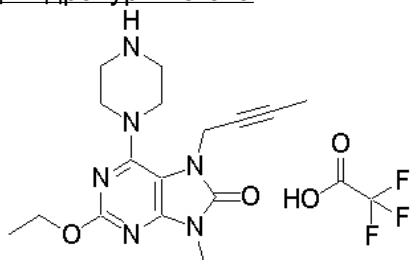
пирролидоне (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют метилмеркаптан (30%, раствор в метаноле) (50 мкл) и безводный карбонат калия (5 мг). Реакционный раствор перемешивают при 60°C в течение четырех часов, к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют

5 этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (1,87 мг).

10 MS *m/e* (ESI) 333(M+H)⁺

Пример 10

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-этокси-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (15 мг) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (0,3 мл), и затем к полученному раствору добавляют этанол (300 мкл) и карбонат цезия (15 мг). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 12 часов

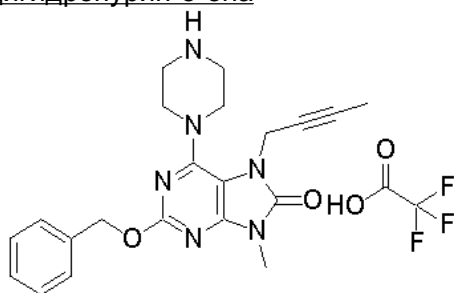
25 и затем концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Полученный остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (8,50 мг).

30 ¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 1,44 (т, J=7,0 Гц, 3H), 1,82 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,40 (с, 3H), 3,47 (м, 4H), 3,65 (м, 4H), 4,44 (2H, J=7,0 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=2,4 Гц, 2H)

MS *m/e* (ESI) 331(M+H)⁺

Пример 11

35 Трифторуксуснокислая соль 2-бензилокси-7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

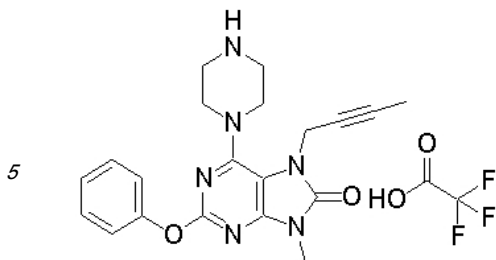


Используя бензиловый спирт (30 мкл) вместо этанола в методике примера 10, указанное в заголовке соединение (11,28 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 10.

MS *m/e* (ESI) 393(M+H)⁺

Пример 12

50 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-метил-2-фенокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

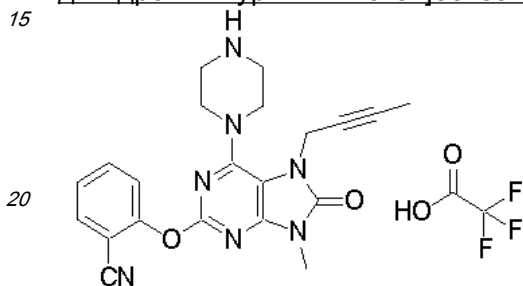


Используя фенол (20 мг) вместо этанола в методике примера 10, указанное в заголовке соединения (11,83 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 10.

МС m/e (ESI) 379(M+H)⁺

Пример 13

Трифторуксусная кислота соль 2-[7-(2-бутинил)-9-метил-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-2-илокси]бензонитрила

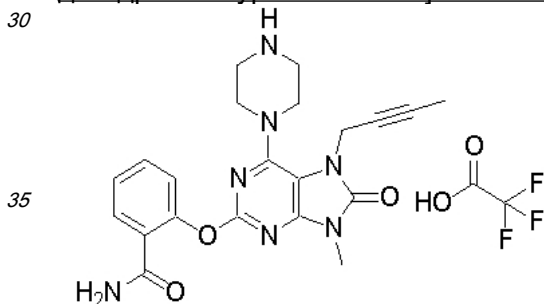


Используя 2-цианофенол (10 мг) вместо этанола в методике примера 10, указанное в заголовке соединения (11,83 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 10.

МС m/e (ESI) 404(M+H)⁺

Пример 14

Трифторуксусная кислота соль 2-[7-(2-бутинил)-9-метил-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-2-илокси]бензамида

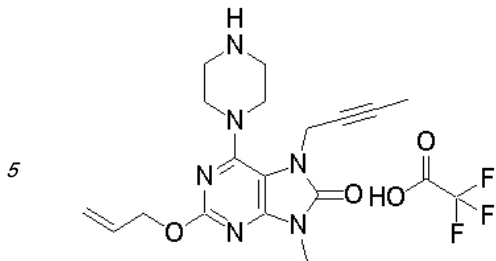


Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (8 мг) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют салициламид (10 мг) и карбонат цезия (10 мг). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение 14 часов, к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединения (1,54 мг).

МС m/e (ESI) 422(M+H)⁺

Пример 15

Трифторуксусная кислота соль 2-аллилокси-7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

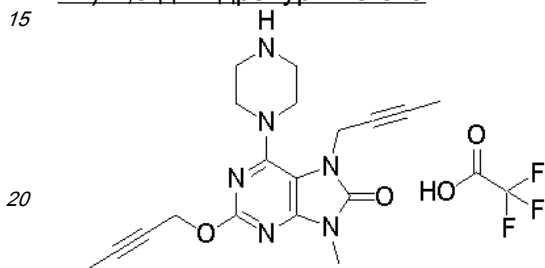


Используя аллиловый спирт (30 мкл) вместо салициламида в методике примера 14, указанное в заголовке соединение (1,20 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 14.

МС m/e (ESI) 343(M+H)⁺

Пример 16

Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-(2-бутинил-окси)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

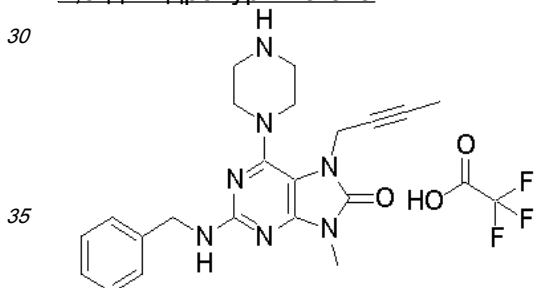


Используя 2-бутин-1-ол (30 мкл) вместо салициламида в методике примера 14, указанное в заголовке соединение (1,20 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 14.

МС m/e (ESI) 355(M+H)⁺

Пример 17

Трифторуксусная кислота соль 2-бензиламино-7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



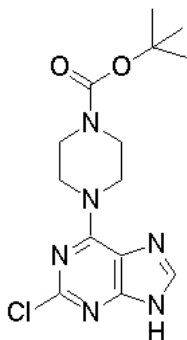
Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 1f) (15 мг) растворяют в 1-метил-2-пирролидоне 0,3 мл и затем к полученному раствору добавляют бензиламин (50 мкл). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 12 часов и затем реакционный раствор концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (9,78 мг).

МС m/e (ESI) 392(M+H)⁺

Пример 18

Трифторуксусная кислота соль 2-хлор-9-метил-7-(2-пентинил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

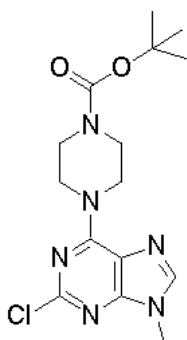
18a) Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



2,6-Дихлорпурин [CAS № 5451-40-1] (5,0 г) растворяют в ацетонитриле (70 мл) и затем к полученному раствору добавляют третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (4,93 г) и триэтиламин (4,1 мл) и реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 22 часов. К реакционному раствору добавляют воду (200 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа, и затем белый осадок собирают путем фильтрования. Полученное белое твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (8,5 г).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,43 (с, 9H), 3,32 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 8,16 (с, 1H), 13,21 (шир.с, 1H)

18b) Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

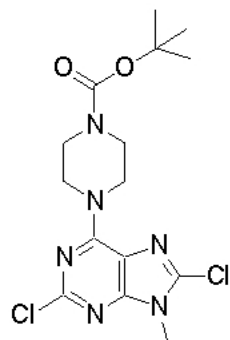


30 Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (6,62 г) растворяют в N,N-диметилформамиде (66 мл), к полученному раствору добавляют, при охлаждении на ледяной бане, метилиодид (1,34 мл) и безводный карбонат калия (3,51 г). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение пяти часов к полученному реакционному раствору добавляют 1н хлористоводородную кислоту (5

35 мл) и воду (200 мл), полученную смесь затем экстрагируют, используя этилацетат. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и затем насыщенным раствором соли, и впоследствии сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение в виде твердого вещества (7,40 г).

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆) δ 1,43 (с, 9H), 3,32 (м, 4H), 3,46 (м, 4H), 3,71 (с, 3H), 8,18 (с, 1H)

18с) Третбутиловый эфир 4-(2,8-дихлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



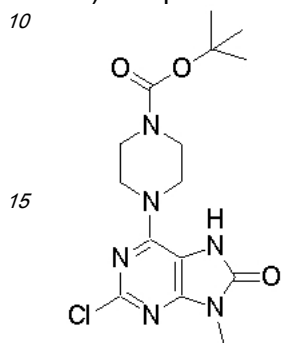
Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

(7,3 г) растворяют в N,N-диметилформамиде (70 мл) и затем к полученному раствору добавляют N-хлорсукцинид (2,9 г). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 23 часов. К реакционному раствору добавляют воду (260 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение одного часа.

5 Белый осадок собирают затем путем фильтрования. Полученное белое твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (8,6 г).

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,43 (с, 9H), 3,16 (м, 4H), 3,47 (м, 4H), 3,64 (с, 3H)

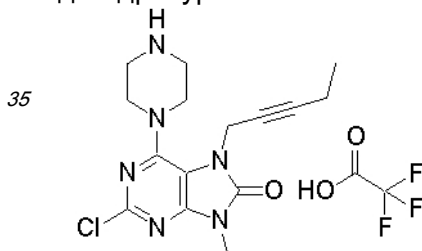
18d) Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



20 Третбутиловый эфир 4-(2,8-дихлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,0 г) растворяют в диметилсульфоксиде (10 мл) и затем к полученному раствору добавляют ацетат натрия (425 мг) и бикарбонат натрия (326 мг). После перемешивания реакционного раствора при 120°C в течение 22 часов к реакционному раствору добавляют 1н водную хлористоводородную кислоту (5,0 мл) и воду (80 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли и сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют затем при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, что дает указанное в заголовке соединение (200 мг).

30 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6) δ 1,44 (с, 9H), 3,22 (с, 3H), 3,42 (м, 4H), 3,54 (м, 4H), 11,20 (шир.с, 1H)

18e) Трифторуксуснокислая соль 2-хлор-9-метил-7-(2-пентинил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



40 Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (5 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,2 мл) и затем к полученному раствору добавляют 1-бром-2-пентин (15 мкл) и безводный карбонат калия (5 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов. К реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой концентрируют, остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и, после перемешивания полученного реакционного раствора при комнатной температуре в течение пяти минут, образовавшуюся смесь концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (1,93 мг).

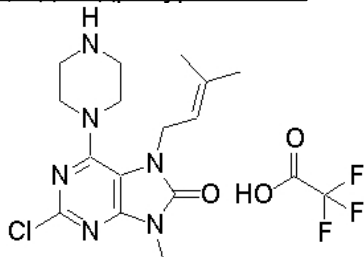
50 ^1H -ЯМР (CD $_3$ OD) δ 1,09 (т, J=7,6 Гц, 3H), 2,20 (шир.кв, J=7,6 Гц, 2H), 3,40 (с, 3H), 3,43 (м, 4H), 3,61 (м, 4H), 4,72 (шир.с, 2H)

MS *m/e* (ESI) 335(M+H) $^+$

Пример 19

Трифторуксуснокислая соль 2-хлор-9-метил-7-(3-метил-2-бутенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

5



10

Используя 1-бром-3-метил-2-бутен (15 мкл) вместо 1-бром-2-пентина в методике примера 18е), указанное в заголовке соединение (1,25 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 18е).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,71 (шир.с, 3H), 1,80 (шир.с, 3H), 3,35 (м, 4H), 3,39 (с, 3H), 3,57 (м, 4H), 4,56 (шир.с, 2H), 5,23 (шир.с, 1H)

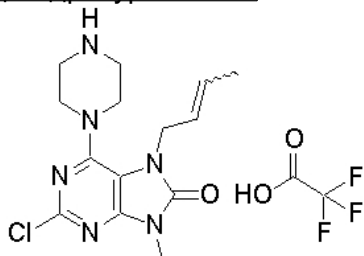
15

$\text{MS } m/e$ (ESI) 337 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 20

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутенил)-2-хлор-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

20



25

Используя 1-бром-2-бутен (15 мкл) вместо 1-бром-2-пентина в методике примера 18е), указанное в заголовке соединение (1,84 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 18е).

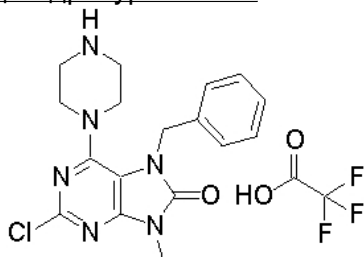
30

$\text{MS } m/e$ (ESI) 323($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 21

Трифторуксуснокислая соль 7-бензил-2-хлор-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

35



40

Используя бензилбромид (15 мкл) вместо 1-бром-2-пентина в методике примера 18е), указанное в заголовке соединение (2,91 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 18е).

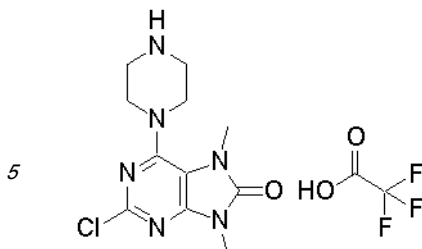
45

$\text{MS } m/e$ (ESI) 359($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 22

Трифторуксуснокислая соль 2-хлор-7,9-диметил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

50



10 Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 18d) (10 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют иодметан (25 мкл) и безводный карбонат калия (15 мг). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 12 часов к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом и образовавшийся органический слой концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте.

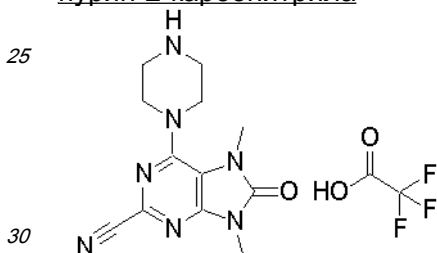
15 Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (10,01 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,44 (с, 3H), 3,45 (м, 4H), 3,59 (с, 3H), 3,64 (м, 4H)

20 MS *m/e* (ESI) 283 (M+H)⁺

Пример 23

Трифторуксуснокислая соль 7,9-диметил-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-2-карбонитрила



35 Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 18d) (20 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Затем к полученному раствору добавляют иодметан (30 мкл) и безводный карбонат калия (15 мг). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 12 часов к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагируют затем этилацетатом и образовавшийся органический слой концентрируют. Половину полученного остатка растворяют в диметилсульфоксиде (0,3 мл) и затем к полученному раствору добавляют цианид натрия (15 мг). После перемешивания реакционного раствора при 100°C в течение 14 часов к реакционному раствору добавляют воду. Затем полученную смесь экстрагируют этилацетатом и образовавшийся органический слой концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное

40

45 в заголовке соединение (3,43 мг).

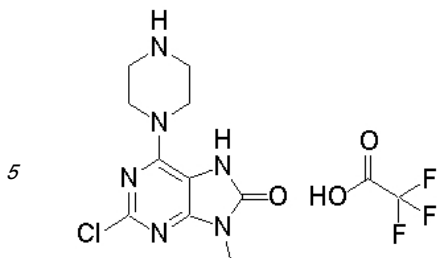
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 3,48 (м, 4H), 3,49 (с, 3H), 3,65 (с, 3H), 3,66 (м, 4H)

MS *m/e* (ESI) 274 (M+H)⁺

Пример 24

Трифторуксуснокислая соль 2-хлор-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

50



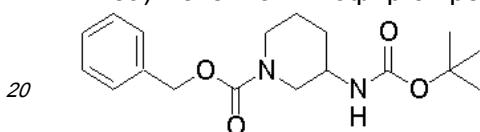
Третбутиловый эфир 4-(2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 18d) (8 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут, и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (5,08 мг).

МС m/e (ESI) 269(M+H)⁺

15 Пример 25

Третбутиловый эфир пиперидин-3-илкарбаминовой кислоты

25a) Бензиловый эфир 3-третбутоксикарбониламинопиперидин-1-карбоновой кислоты



Бензилхлорформат (30% раствор в толуоле) (88 г) добавляют по каплям в течение 30 минут к охлаждаемой льдом смеси этилового эфира пиперидин-3-карбоновой кислоты (24,3 г), триэтиламина (26 мл) и этилацетата (300 мл). Реакционный раствор фильтруют для удаления нерастворимых веществ и фильтрат фильтруют через небольшое количество силикагеля и затем концентрируют.

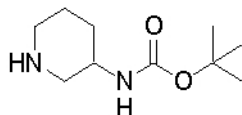
К остатку добавляют этанол (200 мл) и 5М водный раствор гидроксида натрия (40 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи.

Реакционный раствор концентрируют и добавляют к полученному остатку воду (200 мл), затем экстрагируют третбутилметилловым эфиром. К водному слою добавляют 5М водную хлористоводородную кислоту, затем экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли, затем сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют, получая маслянистый остаток (30,9 г).

Смесь из полученного остатка (30 г), дифенилфосфорилазида (24,5 мл), триэтиламина (15,9 мл) и третбутанола (250 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов и затем на масляной бане при 100°C в течение 20 часов. Реакционный раствор концентрируют, остаток экстрагируют, используя этилацетат и воду, и органический слой промывают разбавленным водным раствором бикарбоната натрия и затем насыщенным раствором соли. После чего сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают, выполняя хроматографию на колонке с силикагелем с применением 10%-20% смеси этилацетат/гексан, и последующую перекристаллизацию с применением этилацетата и гексана, что дает указанное в заголовке соединение (21,4 г).

¹Н-ЯМР (CDCl₃) δ 1,43 (с, 9H), 1,48-1,92 (м, 4H), 3,20-3,80 (м, 5H), 4,58 (шир.с, 1H), 5,13 (с, 2H), 7,26-7,40(м, 5H)

25b) Третбутиловый эфир пиперидин-3-илкарбаминовой кислоты



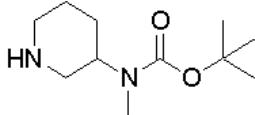
Смесь бензинового эфира 3-третбутоксикарбониламинопиперидин-1-карбоновой кислоты (10 г), 10% палладия на угле (500 мг) и этанола (100 мл) перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение ночи. Катализатор удаляют путем фильтрования и фильтрат концентрируют досуха, что дает указанное в заголовке соединение (6,0 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,44 (с, 9H), 1,47-1,80 (м, 4H), 2,45-2,60 (м, 1H), 2,60-2,75 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 3,05 (дд, $J=3$ Гц, 12 Гц, 1H), 3,57 (шир.с, 1H), 4,83 (шир.с, 1H)

Пример 26

Третбутиловый эфир N-метил-N-(пиперидин-3-ил)карбаминовой кислоты

5



На водяной бане, при комнатной температуре, гидрид натрия (60% в масле) (0,4 г) добавляют к смеси бензилового эфира 3-третбутоксикарбониламинопиперидин-1-карбоновой кислоты (соединение 25a) (3,3 г), метилиодида (0,75 мл) и N,N-диметилформамида (20 мл), и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение четырех часов. Реакционный раствор экстрагируют, используя этилацетат и воду, органический слой промывают водой и затем насыщенным раствором соли, сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, используя 10%-20% смесь этилацетат/гексан, что дает маслянистое вещество (3,04 г). Смесь всех полученных продуктов с этанолом (20 мл) и 10% палладием на угле перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение пяти часов. Катализатор отделяют фильтрованием и фильтрат концентрируют, что дает указанное в заголовке соединение (1,82 г).

10

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,46 (с, 9H), 1,48-1,64 (м, 2H), 1,72-1,84 (м, 2H), 2,43 (дт, $J=3$ Гц, 12 Гц, 1H), 2,60 (т, $J=12$ Гц, 1H), 2,75 (с, 3H), 2,74-3,02 (м, 2H), 3,86 (шир.с, 1H)

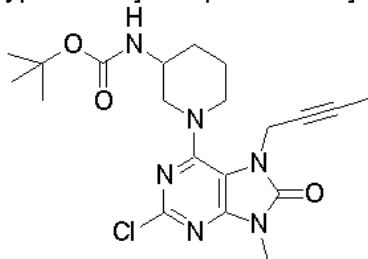
Пример 27

Трифторуксуснокислая соль 6-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-7,9-дигидропурин-8-она

25

27a) Третбутиловый эфир [1-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил]пиперазин-3-ил]карбаминовой кислоты

30



35

7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-9-метил-7,9-дигидропурин-8-он (соединение 1e) (100 мг) растворяют в ацетонитриле (1,5 мл). Затем к полученному раствору добавляют третбутиловый эфир пиперидин-3-ил-карбаминовой кислоты (соединение 25b) (111 мг) и триэтиламин (77 мкл). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 24 часов добавляют воду (6 мл). После перемешивания полученного реакционного раствора при комнатной температуре в течение 30 минут осадок фильтруют и полученное белое твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (88 мг).

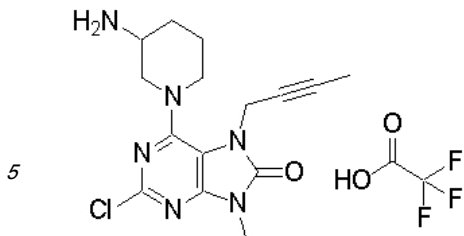
40

^1H -ЯМР (DMFSO-d_6) δ 1,37 (с, 9H), 1,57-1,91 (м, 4H), 1,76 (т, $J=2,3$ Гц, 3H), 2,72 (м, 1H), 2,87 (м, 1H), 3,26 (с, 3H), 3,50-3,63 (м, 3H), 4,55 (дд, $J=18,0$, 2,3 Гц, 1H), 4,64 (дд, $J=18,0$, 2,3 Гц, 1H), 6,97 (д, $J=7,5$ Гц, 1H)

45

27b) Трифторуксуснокислая соль 6-(3-аминопиперидин-1-ил)-7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-7,9-дигидропурин-8-она

50

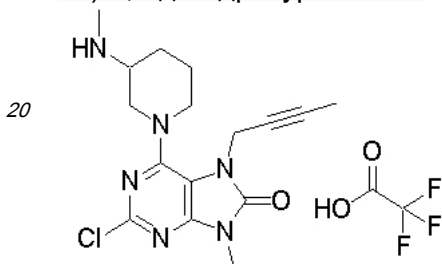


Третбутиловый эфир [1-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-3-ил]карбаминной кислоты (15 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (7,23 мг).

МС m/e (ESI) 335(M+H)⁺

Пример 28

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-метил-6-(3-метиламинопиперидин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



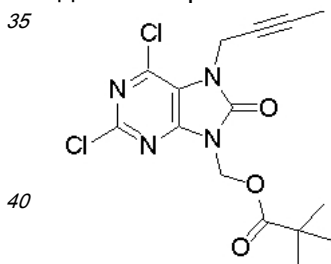
Используя третбутиловый эфир метил(пиперидин-3-ил)карбаминной кислоты (соединение 26) вместо третбутилового эфира (пиперидин-3-ил)карбаминной кислоты в методике примера 27а, указанное в заголовке соединение (4,16 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 27.

МС m/e (ESI) 349(M+H)⁺

Пример 29

Трифторуксуснокислая соль 2-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила

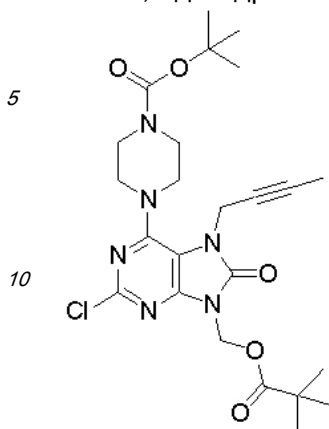
29а) [7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-8-оксо-7,8-дигидропурин-9-ил]метиловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты



7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-7,9-дигидропурин-8-он (соединение 1d) (193 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (2 мл) и затем к полученному раствору добавляют хлорметиловый эфир 2,2-диметилпропионовой кислоты (163 мкл) и безводный карбонат калия (156 мг). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 18 часов к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (5 мл). Затем полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и впоследствии насыщенным раствором соли и затем сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (434 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,20 (с, 9H), 1,81 (т, J=2,4 Гц, 3H), 4,82 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 5,94 (с, 2H)

29b) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-(2,2-диметилпропионилоксиметил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

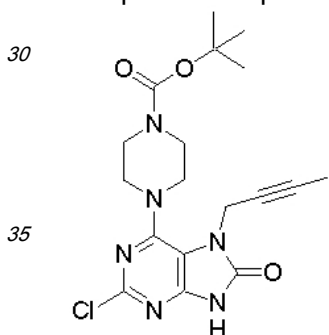


15 [7-(2-Бутинил)-2,6-дихлор-8-оксо-7,8-дигидропурин-9-ил]метилловый эфир 2,2-диметилпропиононой кислоты (434 мг) растворяют в ацетонитриле (4 мл). Затем к полученному раствору добавляют третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (325 мг) и триэтиламин (243 мкл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 22 часов, затем к реакционному раствору добавляют 1н водную

20 хлористоводородную кислоту (3 мл) и воду (10 мл). После чего полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и впоследствии насыщенным раствором соли, и затем сушат над безводный сульфатом магния. Органический слой концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (660 мг).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20 (с, 9H), 1,44 (с, 9H), 1,79 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,40 (м, 4H), 3,60 (м, 4H), 4,64 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,88 (с, 2H)

29c) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

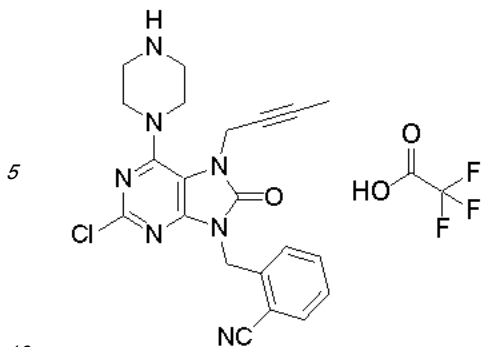


40 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-9-(2,2-диметилпропионилоксиметил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (665 мг) растворяют в смешанном растворителе из метанола (5 мл) и тетрагидрофурана (3 мл), и затем к полученному раствору добавляют гидрид натрия (60-72% в масле) (61 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение трех часов. Затем к реакционному раствору добавляют 1н водную хлористоводородную кислоту (3 мл) и

45 полученную смесь экстрагируют, используя этилацетат. Образовавшийся органический слой промывают последовательно водой и насыщенным раствором соли, и затем сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (смесь этилацетат : гексан = 1:3), что дает указанное в заголовке соединение (294 мг).

50 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 1,81 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,38-3,42 (м, 4H), 3,59-3,62 (м, 4H), 4,63 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H)

29d) Трифторуксусноокислая соль 2-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила

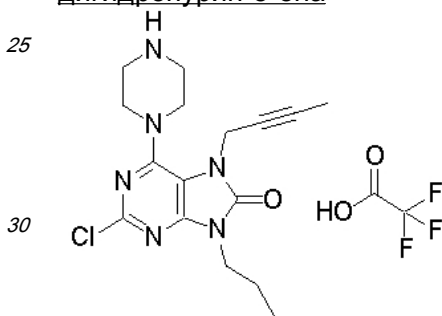


Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют 2-(бромметил)бензонитрил (8 мг) и безводный карбонат калия (5 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов, затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный хлорид аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Органический слой концентрируют и остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (4,36 мг).

МС m/e (ESI) 422(M+H)⁺

Пример 30

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)-9-пропил-7,9-дигидропурин-8-она

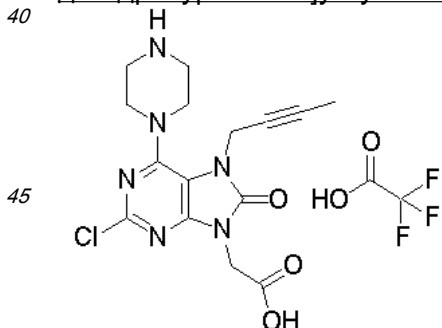


Используя 3-иодпропан (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (3,71 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 349(M+H)⁺

Пример 31

Трифторуксуснокислая соль [7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]уксусной кислоты

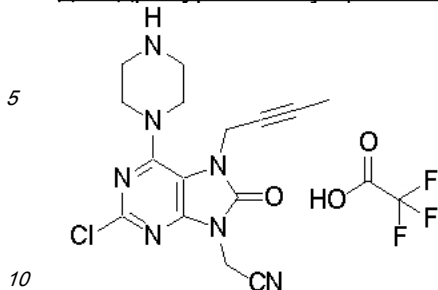


Используя третбутиловый эфир бромуксусной кислоты (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (3,55 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 365(M+H)⁺

Пример 32

Трифторуксуснокислая соль [7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]ацетонитрила

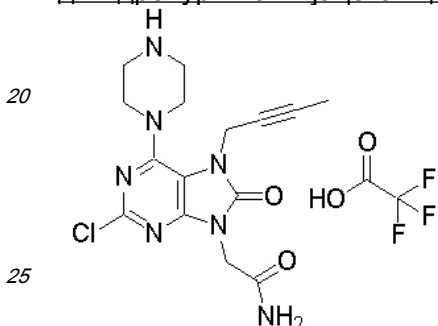


Используя бромацетонитрил (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (4,74 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 346(M+H)⁺

15 Пример 33

Трифторуксуснокислая соль 2-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]ацетамида

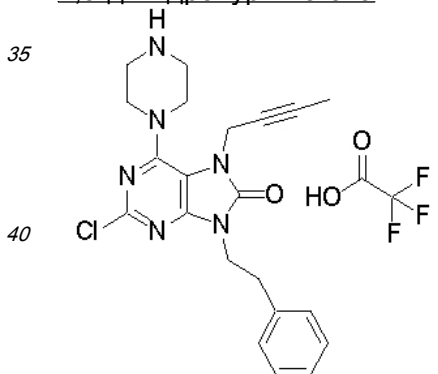


Используя 2-бромацетамид (5 мг) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (4,71 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

30 МС m/e (ESI) 364(M+H)⁺

Пример 34

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-(2-фенилэтил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

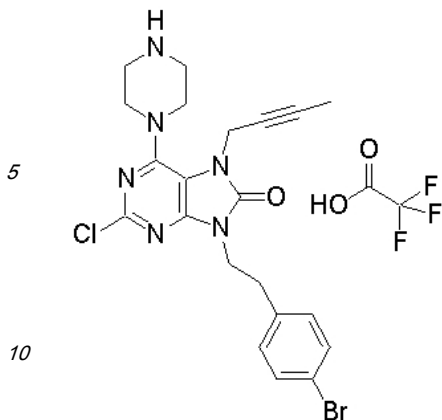


45 Используя (2-бромэтил)бензол (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (5,12 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 411(M+H)⁺

Пример 35

Трифторуксуснокислая соль 9-[2-(4-бромфенил)этил]-7-(2-бутинил)-2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

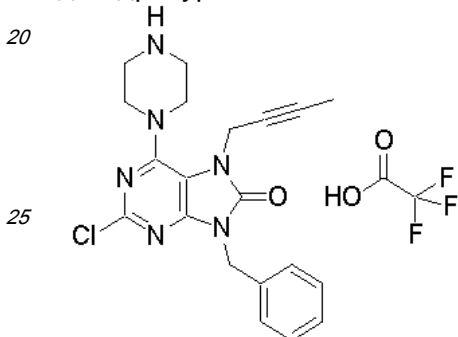


Используя 2-(4-бромфенил)этиловый эфир метансульфоновой кислоты (10 мг) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (1,56 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 491(M+H)⁺

Пример 36

Трифторуксусная кислота соль 9-бензил-7-(2-бутинил)-2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропуридин-8-она

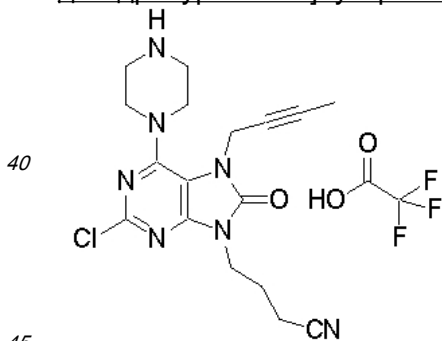


Используя бензилбромид (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (1,23 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 397(M+H)⁺

Пример 37

Трифторуксусная кислота соль 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропуридин-9-ил]бутиронитрила

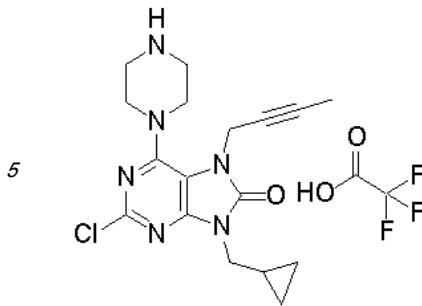


Используя 4-хлорбутиронитрил (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (5,80 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 374(M+H)⁺

Пример 38

Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-циклопропилметил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропуридин-8-она

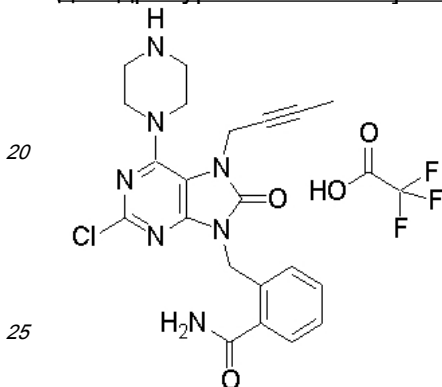


10 Используя бромметилциклопропан (20 мкл) вместо 2-(бромметил)бензонитрила в методике примера 29d, указанное в заголовке соединение (0,83 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 29d.

МС m/e (ESI) 361(M+H)⁺

Пример 39

15 Трифторуксусная кислота соль 2-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензамида



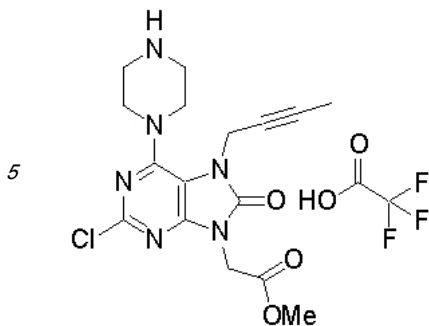
30 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29c) (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют 2-бромметилбензонитрил (20 мкл) и безводный карбонат калия (8 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют. Остаток растворяют в метаноле (0,25 мл) и тетрагидрофуране (0,25 мл) и затем к полученному раствору добавляют водный аммиак (0,5 мл) и 30% водный пероксид водорода (0,3 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов и затем реакционный раствор концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте, и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (1,15 мг).

35 МС m/e (ESI) 440(M+H)⁺

Пример 40

45 Трифторуксусная кислота соль метилового эфира [7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]уксусной кислоты

50

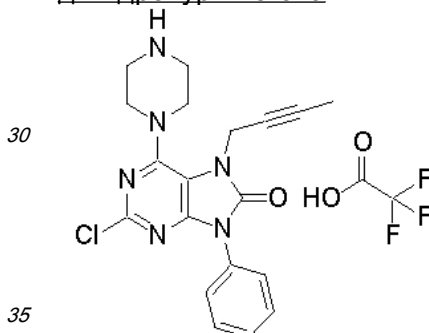


10 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют бромацетонитрил (20 мкл) и безводный карбонат калия (8 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов. Затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в метаноле (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют карбонат цезия (10 мг). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 18 часов, реакционный раствор концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (2,85 мг).

МС *m/e* (ESI) 379(M+H)⁺

Пример 41

25 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-фенил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



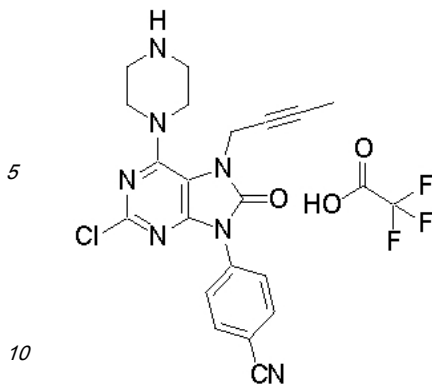
40 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,3 мл). Затем к полученному раствору добавляют фенилбороновую кислоту (10 мг), ацетат меди(II) (5 мг) и пиридин (100 мкл). Реакционный раствор перемешивают при 50°C в течение 18 часов, затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, и остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (3,43 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,87 (т, J=2,0 Гц, 3H), 3,52 (м, 4H), 3,70 (м, 4H), 4,83 (кв, J=2,0 Гц, 2H), 7,53-7,65 (м, 5H)

45 MS *m/e* (ESI) 383 (M+H)⁺

Пример 42

50 Трифторуксуснокислая соль 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]бензонитрила

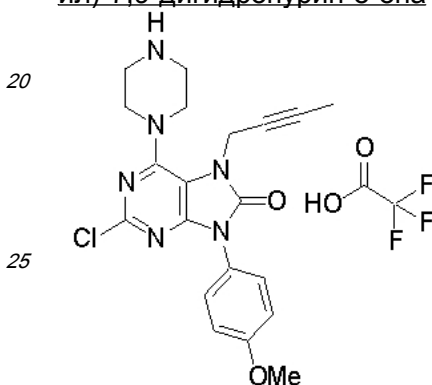


Используя 4-цианофенилбороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 41, указанное в заголовке соединение (1,57 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 41.

15 МС m/e (ESI) 408(M+H)⁺

Пример 43

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-Бутинил)-2-хлор-9-(4-метоксифенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

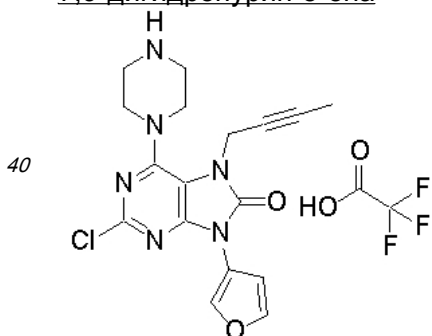


30 Используя 4-метоксифенилбороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 41, указанное в заголовке соединение (3,00 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 41.

МС m/e (ESI) 413(M+H)⁺

Пример 44

35 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-9-(фуран-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

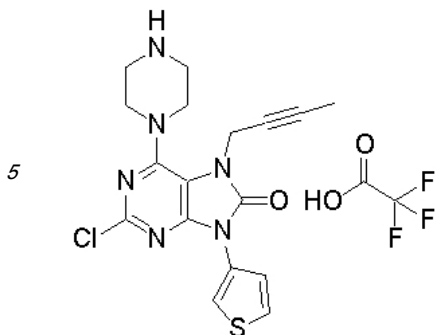


Используя 3-фуранбороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 41, указанное в заголовке соединение (1,23 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 41.

МС m/e (ESI) 373(M+H)⁺

Пример 45

50 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)-9-(тиофен-3-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

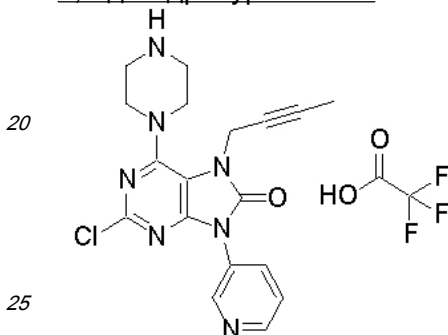


10 Используя 3-тиофенбороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 41, указанное в заголовке соединение (3,57 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 41.

МС m/e (ESI) 389(M+H)⁺

Пример 46

15 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-хлор-6-(пиперазин-1-ил)-9-(пиридин-3-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

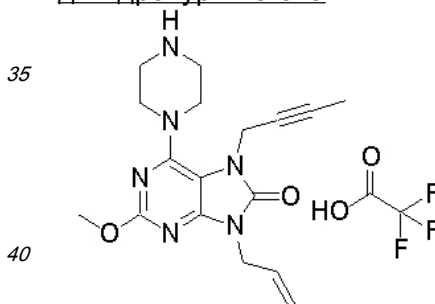


Используя пиридин-3-бороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 41, указанное в заголовке соединение (3,44 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 41.

30 МС m/e (ESI) 384(M+H)⁺

Пример 47

35 Трифторуксусная кислота соль 9-аллил-7-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,3 мл). Затем к полученному раствору добавляют аллилбромид (20 мкл) и безводный карбонат калия (8 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в метаноле (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют карбонат цезия (10 мг). После перемешивания реакционного раствора при 70°C в течение 18 часов реакционный раствор концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте, и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут, и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией

45

50

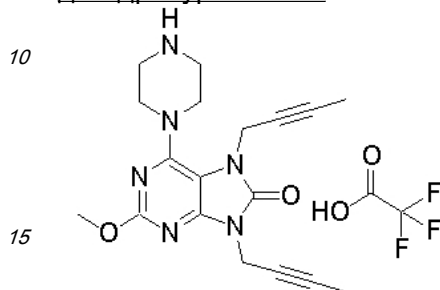
с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (4,72 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,83 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,47 (м, 4H), 3,67 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 4,52 (дт, $J=5,6, 1,6$ Гц, 2H), 4,71 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 5,20 (дм, $J=16,8$ Гц, 1H), 5,24 (дм, $J=9,6$ Гц, 1H), 6,00 (ддт, $J=16,8, 9,6, 5,6$ Гц, 1H)

5 MS *m/e* (ESI) 343 (M+H)⁺

Пример 48

Трифторуксусная кислота соль 7,9-ди-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

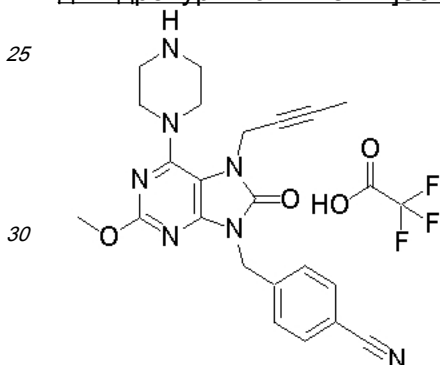


Используя 1-бром-2-бутин (20 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (1,99 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

20 MS *m/e* (ESI) 355(M+H)⁺

Пример 49

Трифторуксусная кислота соль 4-[7-(2-бутинил)-2-метокси-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила

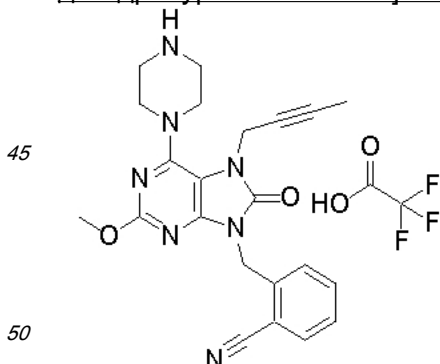


35 Используя 4-циано-бензилбромид (15 мг) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (5,36 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

MS *m/e* (ESI) 418(M+H)⁺

Пример 50

40 Трифторуксусная кислота соль 2-[7-(2-бутинил)-2-метокси-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила



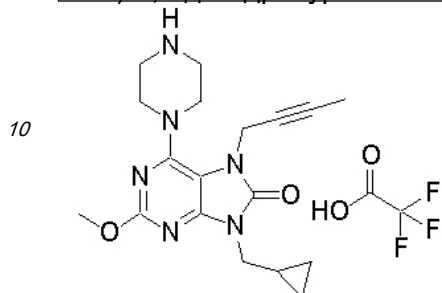
Используя 2-циано-бензилбромид (15 мг) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (5,51 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

MS *m/e* (ESI) 418 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 1,83 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,47 (м, 4H), 3,68 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 4,72 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 5,32 (с, 2H), 7,46-7,81 (м, 4H)

Пример 51

5 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-9-циклопропилметил-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

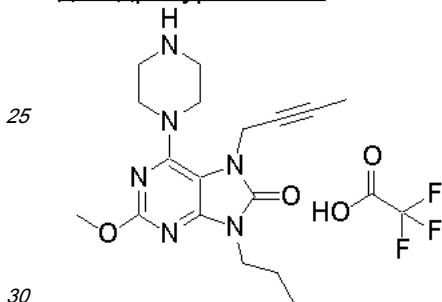


15 Используя бромметилциклопропан (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (2,46 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

МС *m/e* (ESI) 357(M+H)⁺

Пример 52

20 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-9-пропил-7,9-дигидропурин-8-она

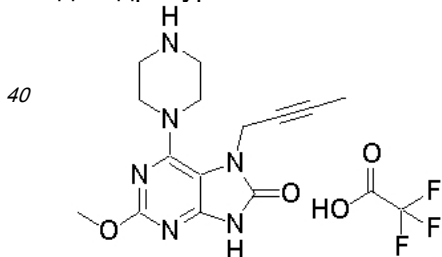


30 Используя 1-иодпропан (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (3,90 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

МС *m/e* (ESI) 345(M+H)⁺

Пример 53

35 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

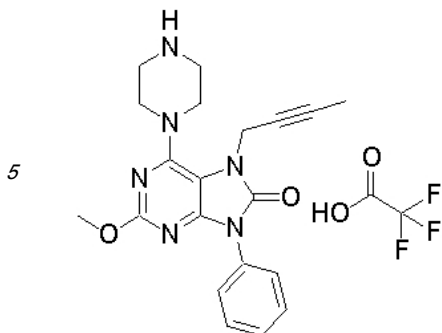


45 Используя пропаргилбромид (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 47, указанное в заголовке соединение (2,63 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 47.

МС *m/e* (ESI) 303(M+H)⁺

Пример 54

50 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-9-фенил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

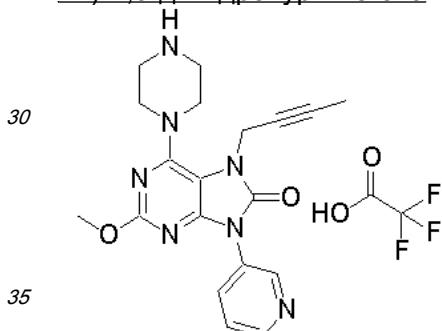


10 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (10 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,3 мл). Затем к полученному раствору добавляют фенолбороновую кислоту (10 мг), ацетат меди(II) (5 мг) и пиридин (100 мкл). Реакционный раствор перемешивают при 40°C в течение 18 часов, затем к реакционному раствору добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в метаноле (0,5 мл) и затем к раствору добавляют карбонат цезия (10 мг). Реакционный раствор перемешивают при 70°C в течение 18 часов и затем концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают затем при комнатной температуре в течение пяти минут и концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (2,88 мг).

20 МС m/e (ESI) 379(M+H)⁺

25 Пример 55

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-9-(пиридин-3-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

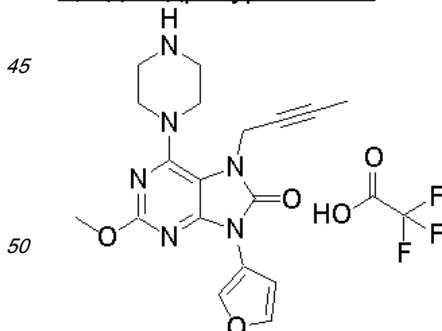


Используя пиридин-3-бороновую кислоту (10 мг) вместо фенолбороновой кислоты в методике примера 54, указанное в заголовке соединение (2,29 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 54.

40 МС m/e (ESI) 380(M+H)⁺

Пример 56

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(фуран-3-ил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



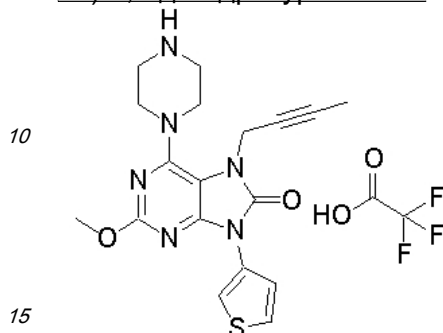
Используя фуран-3-бороновую кислоту (10 мг) вместо фенолбороновой кислоты в

методике примера 54, указанное в заголовке соединение (2,19 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 54.

МС m/e (ESI) 369(M+H)⁺

Пример 57

5 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(тиофен-3-ил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

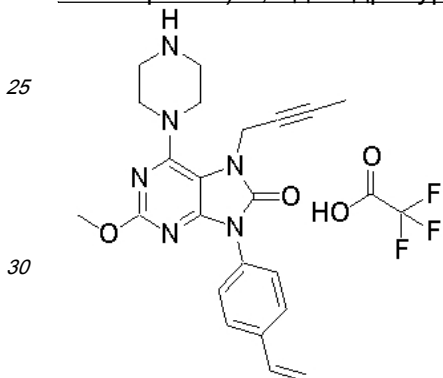


Используя тиофен-3-бороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 54, указанное в заголовке соединение (3,18 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 54.

МС m/e (ESI) 385(M+H)⁺

Пример 58

20 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-2-метокси-6-(пиперазин-1-ил)-9-(4-винилфенил)-7,9-дигидропурин-8-она

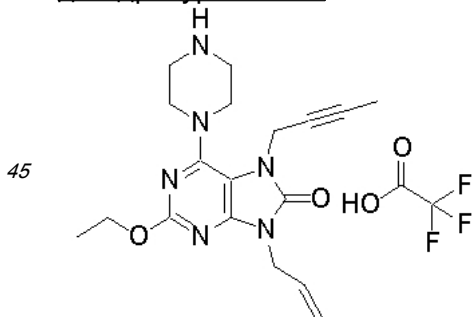


35 Используя 4-винилфенилбороновую кислоту (10 мг) вместо фенилбороновой кислоты в методике примера 54, указанное в заголовке соединение (3,12 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 54.

МС m/e (ESI) 405(M+H)⁺

Пример 59

40 Трифторуксуснокислая соль 9-аллил-7-(2-бутинил)-2-этокси-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



50 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (8 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Затем к полученному раствору добавляют аллилбромид (20 мкл) и безводный карбонат калия (8 мг). Реакционный раствор перемешивают при

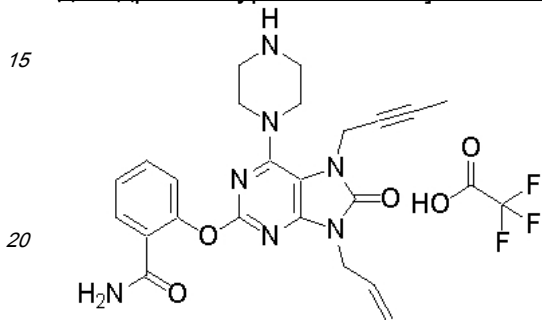
комнатной температуре в течение 12 часов, после чего добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученный реакционный раствор затем экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в этаноле (0,5 мл) и затем к полученному раствору добавляют карбонат цезия (10 мг).

5 Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение 14 часов и затем концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединения (4,21 мг).

10 МС m/e (ESI) 356(M+H)⁺

Пример 60

Трифторуксуснокислая соль 2-[9-аллил-7-(2-бутинил)-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-8,9-дигидро-7Н-пурин-2-илокси]бензамида



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 29с) (8 мг) растворяют в N,N-

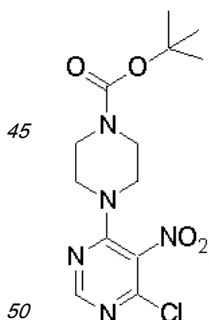
25 диметилформамиде (0,5 мл). Затем к полученному раствору добавляют аллилбромид (20 мкл) и безводный карбонат калия (8 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 12 часов, после чего добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученный реакционный раствор затем экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют, остаток растворяют в 1-метил-2-пирролидон (0,5 мл). К полученному раствору добавляют салициламид (10 мг) и карбонат цезия (10 мг). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение 14 часов и затем концентрируют. Остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединения (1,69 мг).

35 МС m/e (ESI) 448(M+H)⁺

Пример 61

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-6-(пиперазин-1-ил)-9-(пиридин-3-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

40 61a) Третбутиловый эфир 4-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

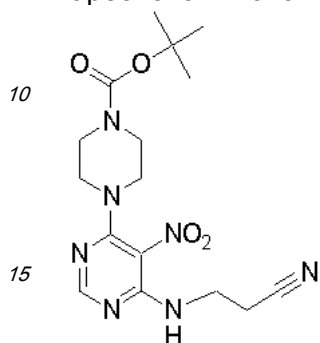


4,6-Дихлор-5-нитропиримидин [CAS № 4316-93-2] (2,0 г) растворяют в ацетонитриле (30 мл) и затем добавляют к полученному раствору третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,92 г) и триэтиламин (2,1 мл). Реакционный раствор перемешивают

при комнатной температуре в течение 14 часов и затем добавляют воду (30 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем осадок собирают путем фильтрования. Полученное твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (2,94 г).

5 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,48 (с, 9H) 3,54-3,61 (м, 8H) 8,39 (с, 1H)

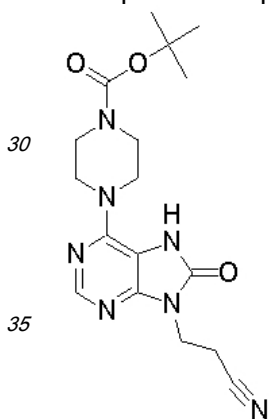
61b) Третбутиловый эфир 4-[6-(2-цианоэтиламино)-5-нитро-пиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



Третбутиловый эфир 4-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,0 г) растворяют в ацетонитриле (30 мл) и затем к полученному раствору добавляют 3-аминопропионитрил (0,71 мл) и триэтиламин (1,58 мл). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 14 часов добавляют воду (60 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 минут и затем осадок собирают путем фильтрования. Полученное желтое твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (1,97 г).

20

25 61c) Третбутиловый эфир 4-[9-(2-цианоэтил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

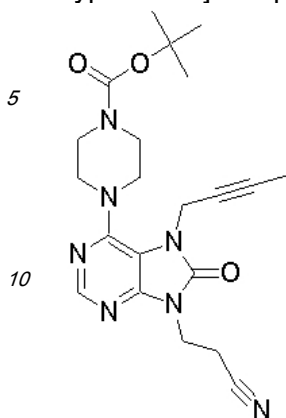


Третбутиловый эфир 4-[6-(2-цианоэтиламино)-5-нитропиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,0 г) растворяют в тетрагидрофуране (12 мл) и затем к полученному раствору добавляют 10% палладий на порошковом угле (мокрого типа) (200 мг). Реакционный раствор перемешивают в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 20 часов. После чего нерастворимые вещества удаляют путем фильтрования, и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Полученный остаток растворяют в ацетонитриле (30 мл) и затем к полученному раствору добавляют N,N'-дисукцинимидилкарбонат (1,13 г). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти часов, затем добавляют 40 мл воды. Полученный реакционный раствор затем концентрируют при пониженном давлении до 40 мл. Осадок собирают путем фильтрования. Полученное твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает указанное в заголовке соединение (623 мг). Часть полученного соединения очищают хроматографией на колонке с силикагелем для использования в ЯМР-анализе.

45

50 ^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,51 (с, 9H), 2,97 (т, J=6,8 Гц, 2H), 3,61 (м, 4H), 3,73 (м, 4H), 4,25 (т, J=6,8 Гц, 2H), 8,27 (с, 1H), 10,90 (шир.с, 1H)

61d) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(2-цианоэтил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

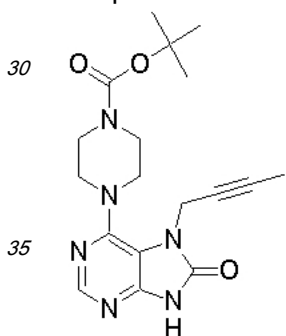


15 Третбутиловый эфир 4-[9-(2-цианоэтил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (623 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (10 мл). Затем к полученному раствору добавляют карбонат калия (300 мг) и 1-бром-2-бутин (0,18 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 19 часов, после чего добавляют воду (20 мл) и 1н хлористоводородную кислоту (5 мл). Затем

20 полученную смесь дважды экстрагируют этилацетатом и образовавшийся органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли. Полученный органический слой сушат над сульфатом магния и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, что дает указанное в заголовке соединение (484 мг).

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,51 (с, 9H), 1,81 (т, J=2,4 Гц, 3H), 2,96 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,36 (м, 4H), 3,62 (м, 4H), 4,27 (т, J=7,2 Гц, 2H), 4,70 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 8,37 (с, 1H)

61e) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

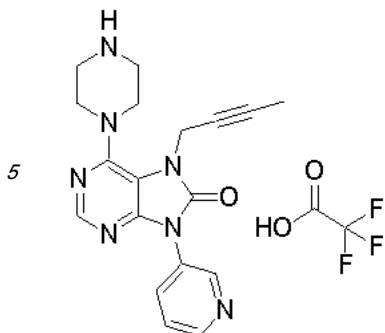


40 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(2-цианоэтил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (1,22 г) растворяют в этаноле (20 мл). Затем к полученному раствору медленно добавляют гидрид натрия (60%, в масле) (344 мг). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 72 часов к реакционному раствору добавляют воду (50 мл) и 1н хлористоводородную кислоту (10 мл) и полученную смесь экстрагируют, используя этилацетат. Образовавшийся органический

45 слой промывают водой и насыщенным раствором соли. Образовавшийся органический слой сушат затем над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (1,25 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,51 (с, 9H), 1,81 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,36 (м, 4H), 3,63 (м, 4H), 4,70 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 8,38 (с, 1H)

50 61f) Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-6-(пиперазин-1-ил)-9-(пиридин-3-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбонической кислоты (12 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5 мл). Затем к полученному раствору медленно добавляют пиридин-3-бороновую кислоту (10 мг), ацетат меди(II) (5 мг) и пиридин (50 мкл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 120 часов и затем добавляют воду. После чего полученный

15

реакционный раствор экстрагируют этилацетатом. Органический слой концентрируют и остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Затем полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает

20

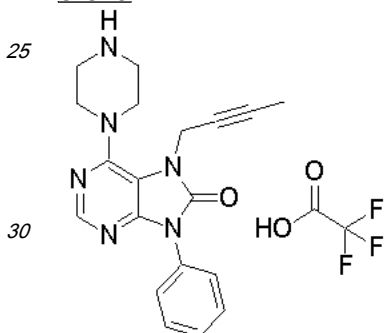
указанное в заголовке соединение (6,71 мг).

МС m/e (ESI) 350(M+H)⁺

Пример 62

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-фенил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-

8-она



Используя фенилбороновую кислоту (10 мг) вместо пиридин-3-бороновой кислоты в методике примера 61f, указанное в заголовке соединение (6,94 мг) получают, производя

35

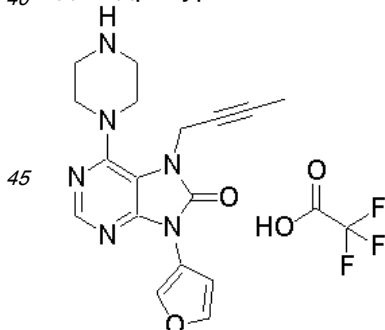
обработку, аналогичную описанной в примере 61f.

МС m/e (ESI) 349(M+H)⁺

Пример 63

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(фуран-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-

дигидропурин-8-она



Используя фуран-3-бороновую кислоту (10 мг) вместо пиридин-3-бороновой кислоты в методике примера 61f, указанное в заголовке соединение (1,28 мг) получают, производя

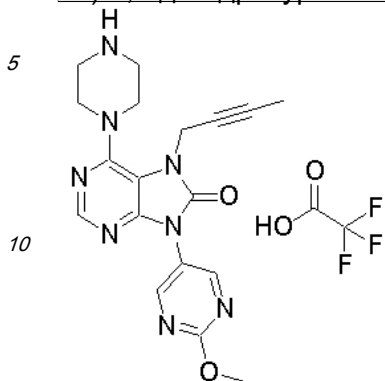
50

обработку, аналогичную описанной в примере 61f, но при реакционной температуре 50°C.

МС m/e (ESI) 339(M+H)⁺

Пример 64

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(2-метоксипиримидин-5-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



15 Используя 2-метокси-5-пиримидинбороновую кислоту (10 мг) вместо пиридин-3-бороновой кислоты в методике примера 61f, указанное в заголовке соединение (2,52 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 61f, но при реакционной температуре 50°C и времени взаимодействия 48 часов.

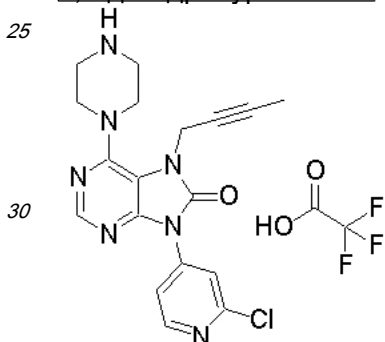
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,87 (т, $J=2,0$ Гц, 3H) 3,53 (м, 4H) 3,70 (м, 4H) 4,13 (с, 3H)

20 4,87 (кв, $J=2,0$ Гц, 2H) 8,45 (с, 1H) 8,95 (с, 2H)

$\text{MS } m/e$ (ESI) 381 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 65

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(2-хлорпиридин-4-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



35 Используя 2-хлорпиридин-4-бороновую кислоту (10 мг) вместо пиридин-3-бороновой кислоты в методике примера 61f, указанное в заголовке соединение (4,48 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 61f, но при реакционной температуре 90°C и времени взаимодействия 48 часов.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,86 (т, $J=2,4$ Гц, 3H) 3,53 (м, 4H) 3,69 (м, 4H) 4,86 (кв, $J=2,4$

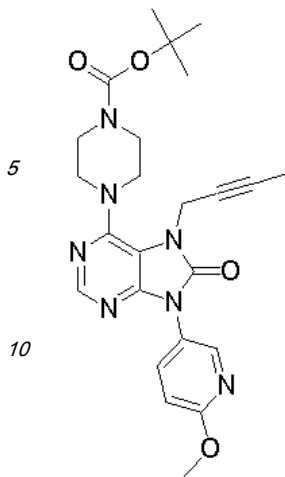
40 Гц, 2H) 8,19 (дд, $J=5,6, 2,0$ Гц, 1H) 8,27 (д, $J=2,0$ Гц, 1H) 8,53 (с, 1H) 8,54 (д, $J=5,6$ Гц, 1H)

$\text{MS } m/e$ (ESI) 384 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 66

Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

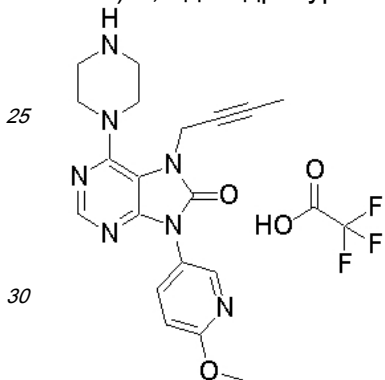
45 б6а) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пуридин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



15 Используя 5-метокси-2-аминопиридин вместо 3-аминопропионитрила в методике примера 61b, указанное в заголовке соединение получают, производя обработку, аналогичную описанной в примерах 61b-d.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 1,82 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,36 (м, 4H), 3,64 (м, 4H), 3,97 (с, 3H), 4,78 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,83 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,44 (д, $J=2,8$ Гц, 1H)

20 66b) Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



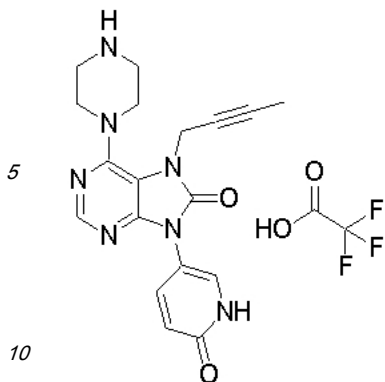
35 Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пуридин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (60 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (48,25 мг).

40 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,87 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,53 (м, 4H), 3,69 (м, 4H), 4,02 (с, 3H), 4,86 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,00 (дд, $J=8,8$, 0,8 Гц, 1H), 7,95 (дд, $J=8,8$, 2,8 Гц, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,43 (д, $J=2,8$, 0,8 Гц, 1H)

$\text{MS } m/e$ (ESI) 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺

Пример 67

45 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропуридин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(6-метоксипиридин-3-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 66а) (40 мг) растворяют в этаноле (0,2 мл) и затем к полученному раствору добавляют смесь 4н хлористоводородная кислота/диоксан (0,2 мл). Реакционный раствор перемешивают при 90°С в течение ночи и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (17,58 мг).

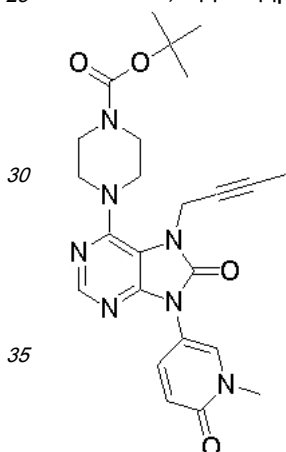
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,86 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,52 (м, 4H), 3,68 (м, 4H), 4,84 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 7,83-7,86 (м, 2H), 8,43 (с, 1H)

MS *m/e* (ESI) 366 (M+H)⁺

Пример 68

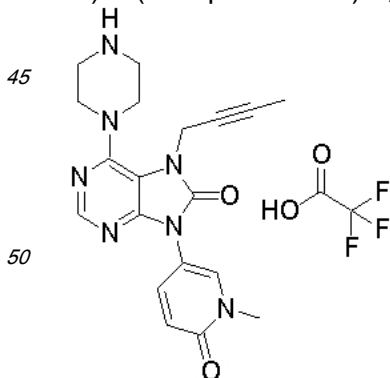
Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

68а) Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



Используя 5-амино-1-метил-1Н-пиридин-2-он вместо 3-аминопропионитрила в методике примера 61b, указанное в заголовке соединение получают, производя обработку, аналогичную описанной в примерах 61b-d.

68b) Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-9-(1-метил-6-оксо-1,6-дигидропирдин-3-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (15 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте и полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают

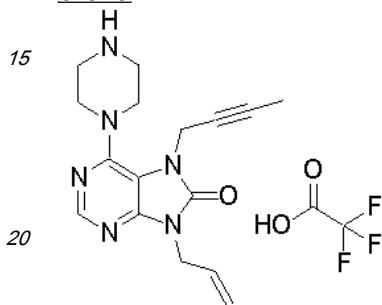
5 высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (10,52 мг).

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,88 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 2,74 (с, 3H), 3,52 (м, 4H), 3,68 (м, 4H), 4,72 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,70 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 7,77 (дд, $J=9,6, 2,8$ Гц, 1H), 8,09 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 8,43 (с, 1H)

MS *m/e* (ESI) 380 (M+H)⁺

Пример 69

Трифторуксусноокислая соль 9-аллил-7-(2-бутинил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 61е) (15 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (0,5

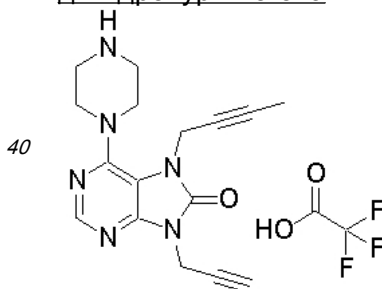
25 мл) и затем к полученному раствору добавляют аллилбромид (25 мкл) и безводный карбонат калия (10 мг). После перемешивания реакционного раствора при комнатной температуре в течение 14 часов к реакционному раствору добавляют воду и полученную смесь экстрагируют этилацетатом. Образовавшийся органический слой концентрируют и остаток растворяют в трифторуксусной кислоте. Затем полученный реакционный раствор

30 перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (8,00 мг).

MS *m/e* (ESI) 313(M+H)⁺

Пример 70

Трифторуксусноокислая соль 7-(2-бутинил)-6-(пиперазин-1-ил)-9-(2-пропинил)-7,9-дигидропурин-8-она

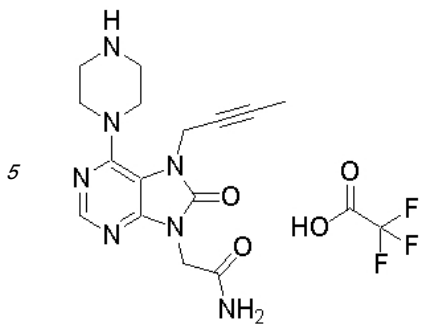


Используя пропаргилбромид (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 69, указанное в заголовке соединение (3,71 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 69.

MS *m/e* (ESI) 311(M+H)⁺

Пример 71

Трифторуксусноокислая соль 2-[7-(2-бутинил)-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-ил]ацетамида

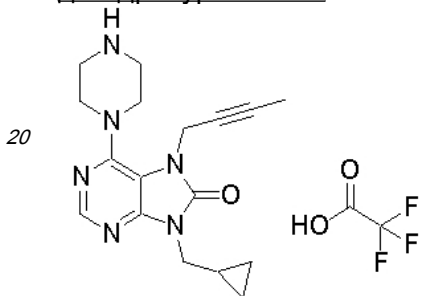


Используя 2-бромацетамид (20 мг) вместо аллилбромида в методике примера 69, указанное в заголовке соединение (7,55 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 69.

МС m/e (ESI) 330(M+H)⁺

Пример 72

15 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-9-циклопропилметил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

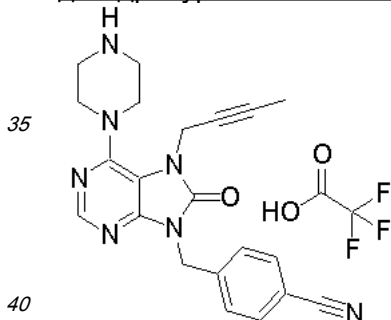


Используя бромметилциклопропан (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 69, указанное в заголовке соединение (7,28 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 69.

МС m/e (ESI) 327(M+H)⁺

Пример 73

30 Трифторуксусная кислота соль 4-[7-(2-бутинил)-8-оксо-6-(пиперазин-1-ил)-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила



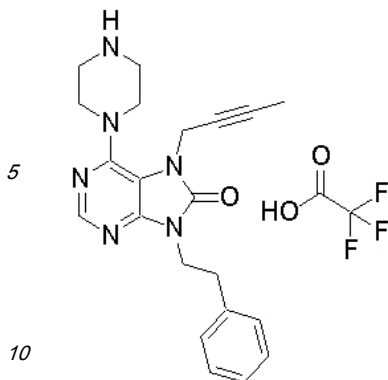
Используя 4-цианобензилбромид (20 мг) вместо аллилбромида в методике примера 69, указанное в заголовке соединение (9,56 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 69.

МС m/e (ESI) 388(M+H)⁺

Пример 74

45 Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-9-фенетил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

50

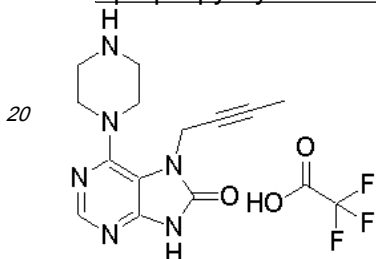


Используя фенолбромид (25 мкл) вместо аллилбромида в методике примера 69, указанное в заголовке соединение (7,14 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 69

15 МС m/e (ESI) 377(M+H)⁺

Пример 75

Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



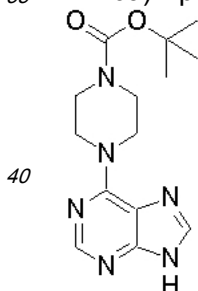
Третбутиловый эфир 4-[7-(2-бутинил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 61е) (12 мг) растворяют в трифторуксусной кислоте. Полученный реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (8,86 мг).

30 МС m/e (ESI) 273(M+H)⁺

Пример 76

Трифторуксусная кислота соль 7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

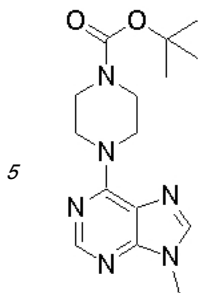
35 76a) Третбутиловый эфир 4-(9Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



К раствору 6-хлорпурина [CAS № 87-42-3] (7,73 г) в этаноле (100 мл) добавляют диизопропилэтиламин (26,1 мл) и третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (11,16 г) и полученную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 16 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток суспендируют в воде (200 мл). Осадок собирают фильтрованием и затем дважды промывают 50 мл воды и дважды 50 мл третбутилметилового эфира, что дает указанное в заголовке соединение (13,99 г).

1H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,50 (с, 9H), 3,58-3,62 (м, 4H), 4,29-4,37 (м, 4H), 7,90 (с, 1H), 8,35 (с, 1H)

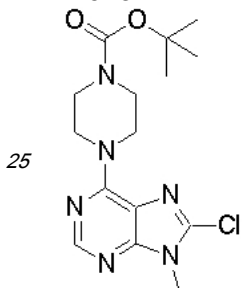
76b) Третбутиловый эфир 4-(9-метил-9Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



10 Карбонат калия (1,52 г) и метилиодид (0,94 мл) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-(9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (3,04 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляют этилацетат (300 мл) и воду (100 мл), органический слой дважды промывают 100 мл воды и затем однократно 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и впоследствии сушат над безводным сульфатом магния. Органический

15 слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (2,70 г).
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,56-3,61 (м, 4H), 3,83 (с, 3H), 4,26-4,34 (м, 4H), 7,73 (с, 1H), 8,36 (с, 1H)

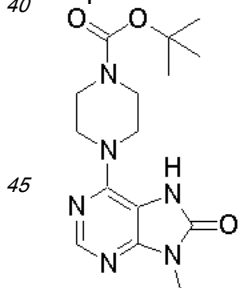
20 76с) Третбутиловый эфир 4-(8-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



30 N-хлорсукцинид (1,25 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-(9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (2,70 г) в N,N-диметилформамиде (30 мл) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляют этилацетат (200 мл) и воду (50 мл), органический слой дважды промывают 50 мл воды и затем однократно 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтруют и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, и фракция из смеси этилацетат : гексан 4:1 дает указанное в заголовке соединение (1,97 г).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,56-3,60 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 4,18-4,25 (м, 4H), 8,34 (с, 1H)

40 76d) Третбутиловый эфир 4-(9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты

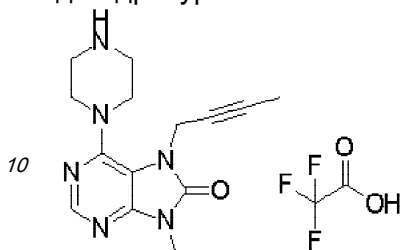


50 Ацетат натрия (0,168 г) и бикарбонат натрия (0,100 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-(8-хлор-9-метил-9H-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,353 г) в диметилсульфоксиде (5 мл). Полученную смесь затем нагревают до 135°C в течение 64 часов. Реакционный раствор фильтруют и тотчас загружают на колонку для очистки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой, что

дает указанное в заголовке соединение (0,179 г).

^1H -ЯМР (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,47(с, 3H), 3,58-3,62 (м, 4H), 3,72-3,77 (м, 4H), 8,33 (с, 1H), 10,87-10,92 (шир.с, 1H)

76е) Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

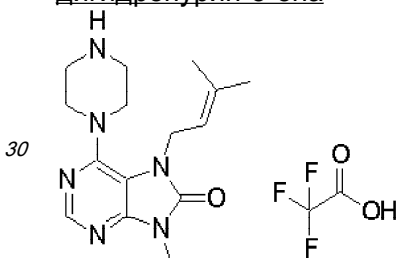


15 Карбонат калия (6 мг) и 1-бром-2-бутин (4 мкл) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-(9-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (10 мг) в *N,N*-диметилформамиде (0,5 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляют этилацетат (1 мл) и воду (1 мл) и органический слой концентрируют. Остаток растворяют в дихлорметане (0,5 мл) и трифторуксусной кислоте (0,5 мл). Полученную смесь перемешивают в течение двух часов и затем удаляют растворитель. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,0012 г).

20 МС m/e (ESI) 287,20 ($M+H$)⁺

Пример 77

25 Трифторуксуснокислая соль 9-метил-7-(3-метил-2-бутенил)-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она

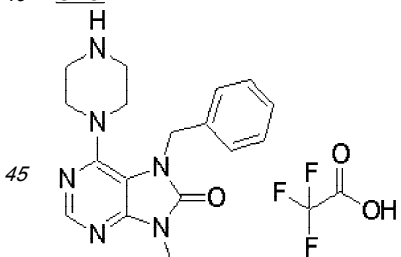


35 Используя 1-бром-3-метил-2-бутен (5 мкл) вместо 1-бром-2-бутина в методике примера 76е, указанное в заголовке соединение (4,3 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 76е.

МС m/e (ESI) 303,26 ($M+H$)⁺

Пример 78

40 Трифторуксуснокислая соль 7-бензил-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-она



50 Используя бензилбромид (5 мкл) вместо 1-бром-2-бутина в методике примера 76е, указанное в заголовке соединение (4,8 мг) получают, производя обработку, аналогичную описанной в примере 76е.

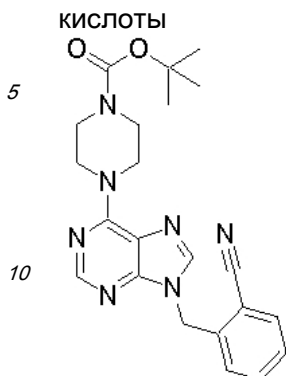
МС m/e (ESI) 325,23 ($M+H$)⁺

Пример 79

Трифторуксуснокислая соль 2-[7-(2-бутинил)-8-оксо-6-пиперазин-1-ил-7,8-дигидропурин-

9-илметил]бензонитрила

79a) Третбутиловый эфир 4-[9-(2-цианобензил)-9Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



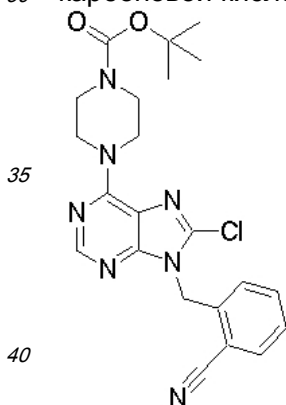
15 Карбонат калия (0,76 г) и (2-бромметил)бензонитрил (1,08 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-(9Н-пурин-6-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 76a) (1,52 г) в N,N-диметилформамиде (100 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляют к реакционному раствору этилацетат (500 мл) и воду (500 мл) и полученную смесь фильтруют. Органический слой промывают дважды 200 мл воды и затем однократно 200 мл насыщенного водного

20 раствора хлорида натрия. Твердое вещество, собранное фильтрованием, растворяют в дихлорметан (500 мл). Полученный раствор промывают затем последовательно 5% водным раствором бикарбоната натрия (200 мл) и водой (200 мл), объединяют с этилацетатным органическим слоем и впоследствии сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтруют, концентрируют при пониженном давлении и остаток

25 перекристаллизовывают из толуола, что дает указанное в заголовке соединение (2,04 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,53-3,61 (м, 4H), 4,04-4,15 (шир.с, 4H), 5,58 (с, 2H), 7,37 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,42 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,54 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,70 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,36 (с, 1H)

79b) Третбутиловый эфир 4-[8-хлор-9-(2-цианобензил)-9Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



Третбутиловый эфир 4-[9-(2-цианобензил)-9Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,419 г) суспендируют в N,N-диметилформамиде (80 мл) и затем добавляют N-хлорсукцинид (0,160 г). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. Вновь добавляют N-хлорсукцинид (0,160 г) и полученную смесь нагревают затем до 60°C в течение 18 часов. После чего добавляют этилацетат (200 мл) и воду (100 мл), и органический слой промывают дважды 50 мл воды и затем однократно 5

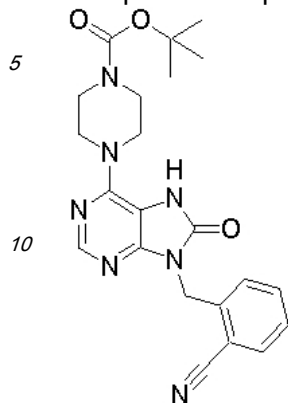
45 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь затем сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, и

50 затем остаток очищают хроматографией на силикагеле. Фракция из смеси дихлорметан: этилацетат 7:3 дает указанное в заголовке соединение (0,100 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,53-3,60 (м, 4H), 4,18-4,27 (шир.с, 4H), 5,62 (с, 2H), 6,99 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,71 (д,

J=7,4 Гц, 1H), 8,31 (с, 1H)

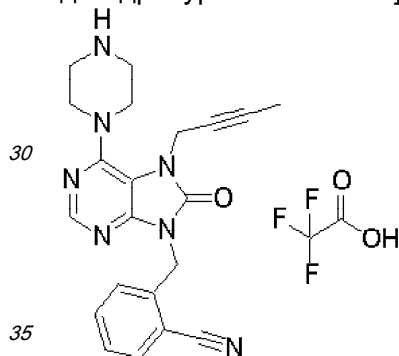
79с) Третбутиловый эфир 4-[9-(2-цианобензил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



15 Ацетат натрия (0,168 г) и бикарбонат натрия (0,100 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[8-хлор-9-(2-цианобензил)-9Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,100 г) в диметилсульфоксиде (3 мл). Полученную смесь затем нагревают до 135°C в течение 45 часов. Реакционный раствор фильтруют и тотчас загружают на колонку для очистки методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,044 г).

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,50 (с, 9H), 3,53-3,57 (м, 4H), 3,65-3,70 (м, 4H), 5,34 (с, 2H), 7,38 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,39 (т, J=7,5 Гц, 1H), 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,70 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,25 (с, 1H), 10,87 (с, 1H)

25 79d) Трифторуксуснокая соль 2-[7-(2-бутинил-8-оксо-6-пиперазин-1-ил-7,8-дигидропурин-9-илметил]бензонитрила



40 Карбонат калия (0,017 г) и 1-бром-2-бутин (0,011 мл) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[9-(2-цианобензил)-8-оксо-8,9-дигидро-7Н-пурин-6-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,044 г) в N,N-диметилформамиде (3 мл). Полученную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 72 часов. Добавляют этилацетат (10 мл) и воду (10 мл) и органический слой сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток растворяют в дихлорметане (3 мл) и добавляют трифторуксусную кислоту (3 мл). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, добавляют толуол (10 мл) и образовавшуюся смесь затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,0162 г).

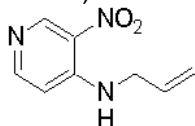
45 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,80 (с, 3H), 3,30-3,45 (шир.с, 4H), 3,63-3,75 (шир.с, 4H), 4,70 (с, 2H), 5,35 (с, 2H), 7,30-7,41 (м, 2H), 7,52 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,63 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,39 (с, 1H)

50 MS *m/e* (ESI) 388,18 (M+H)⁺

Пример 80

2-(3-Бензил-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил

80a) Аллил-(3-нитропиридин-4-ил)амин



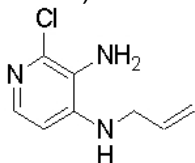
5

Аллиламин (40 мл) добавляют к раствору 4-этокси-3-нитропиридингидрохлорида [CAS № 94602-04-7] (18,0 г) в этаноле (400 мл) и полученную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение восьми часов. Реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем. Фракция, вымываемая смесью этилацетат-гексан (1:1), дает указанное в заголовке соединение (13,6 г).

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,00 (м, 2H), 5,29-5,35 (м, 2H), 5,87-5,98 (м, 1H), 6,63 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,30 (д, J=6,5 Гц, 1H), 8,31 (шир.с, 1H), 9,23 (с, 1H)

80b) N*4*-Аллил-2-хлорпиридин-3,4-диамин



15

35% Хлористоводородную кислоту (55 мл) добавляют к аллил-(3-нитропиридин-4-ил)амину (3,02 г) и полученную смесь нагревают до 90°C. Добавляют хлорид олова (19,1 г) и осуществляют взаимодействие полученной смеси при 90°C в течение 30 минут. Реакционный раствор охлаждают ледяной водой и добавляют 250 мл ледяной воды. Реакционный раствор концентрируют при пониженном давлении и затем добавляют насыщенный раствор аммиак-метанол (250 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 20 часов. Затем добавляют этилацетат (750 мл) и полученную смесь фильтруют через целит, после чего концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, и фракция, вымываемая смесью этилацетат-гексан (1:1), дает указанное в заголовке соединение (2,88 г).

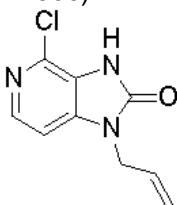
20

25

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,29-3,58 (шир.с, 2H), 3,84 (д, J=6,3 Гц, 2H), 4,26-4,37 (шир.с, 1H), 5,24 (д, J=11,0 Гц, 1H), 5,29 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,85-5,98 (ддт, J=16,0, 11,0, 6,3 Гц, 1H), 6,43 (д, J=6,5 Гц, 1H), 7,66 (д, J=6,5 Гц, 1H)

30

80c) 1-Аллил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



35

Раствор N,N'-дисукцинимидилкарбоната (4,46 г) в ацетонитриле (400 мл) добавляют к раствору N*4*-аллил-2-хлорпиридин-3,4-диамина (2,88 г) в ацетонитриле. Затем полученную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 70 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении, остаток растворяют в этилацетате (500 мл) и воде (300 мл). После чего органический слой дважды промывают 100 мл 1н хлористоводородной кислоты и затем однократно 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем и фракция, вымываемая смесью ацетат-дихлорметан (1:1), дает указанное в заголовке соединение (2,30 г).

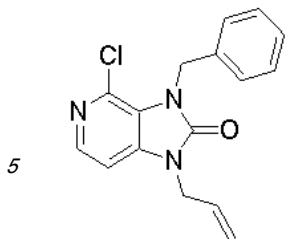
40

45

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,51 (д, J=5,7 Гц, 2H), 5,25 (д, J=16,0 Гц, 1H), 5,30 (д, J=10,9 Гц, 1H), 5,85-5,95 (ддт, J=16,0, 10,9, 5,7 Гц, 1H), 6,91 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,10 (д, J=6,9 Гц, 1H), 8,99 (шир.с, 1H)

50

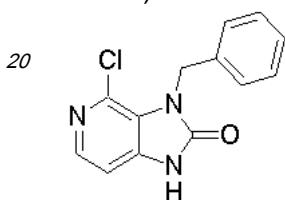
80d) 1-Аллил-3-бензил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



Карбонат калия (0,76 г) и бензилбромид (0,94 г) добавляют к раствору 1-аллил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-она (1,05 г) в N,N-диметилформамиде (50 мл).

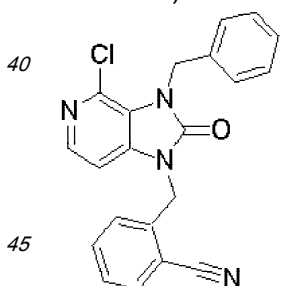
10 Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 14 часов. Добавляют воду (300 мл) и этилацетат (300 мл) и органический слой промывают трижды 100 мл воды и затем однократно 100 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушат над сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (1,57 г).

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 4,56 (д, $J=5,7$ Гц, 2H), 5,23 (д, $J=16,0$ Гц, 1H), 5,30 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 5,44 (с, 2H), 5,85-5,95 (ддт, $J=16,0, 10,9, 5,7$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,25-7,34 (м, 5H), 8,08 (д, $J=6,9$ Гц, 1H), 8,99 (шир.с, 1H)
80e) 3-Бензил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



25 Воду (1,5 мл), 4-метилморфолин-N-оксид (1,06 г), 2% водный раствор осмиевой кислоты (3 мл) и раствор периодата натрия (1,94 г) в воде (6 мл) добавляют к раствору 1-аллил-3-бензил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-она (0,75 г) в 1,4-диоксане (15 мл). Образовавшаяся смесь затем нагревают до 60°C в течение 18 часов. Добавляют воду (200 мл) и полученную смесь экстрагируют этилацетатом (100 мл). Образовавшийся органический слой промывают дважды 50 мл воды и затем однократно 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, сушат над сульфатом магния и после этого концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем и фракция, вымываемая смесью этилацетат-гексан (1:1), дает указанное в заголовке соединение (0,38 г).

35 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,44 (с, 2H), 7,01 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 7,30-7,38 (м, 5H), 8,08 (д, $J=6,5$ Гц, 1H), 9,18 (с, 1H)
80f) 2-(3-Бензил-4-хлор-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил

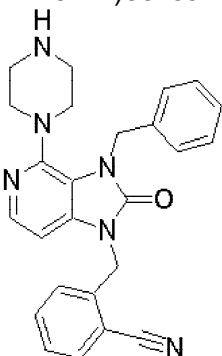


Карбонат калия (0,152 г) и (2-бромметил)бензонитрил (0,216 г) добавляют к раствору 3-бензил-4-хлор-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-она (0,259 г) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляют этилацетат (60 мл) и воду (30 мл), и органический слой промывают дважды 30 мл воды и однократно 30 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, и затем остаток

очищают хроматографией на силикагеле. Фракция из смеси этилацетат:гексан 3:2 дает указанное в заголовке соединение (0,364 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 5,35 (с, 2H), 5,49 (с, 2H), 6,96 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,24-7,35 (м, 5H), 7,41 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,44 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,57 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,73 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,06 (д, $J=5,6$ Гц, 1H)

80g) 2-(3-Бензил-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил



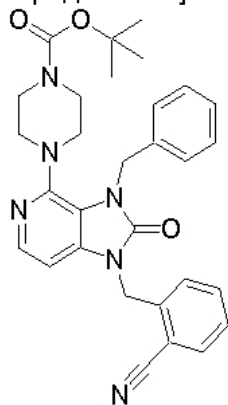
В атмосфере азота, 2-(3-бензил-4-хлор-2-оксо-2,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-1-илметил)бензонитрил (0,364 г) и третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,543 г) нагревают до 170°C в течение 12 часов. Остаток охлаждают и затем очищают хроматографией на силикагеле, используя обработанный амином диоксид кремния. Фракция, вымываемая смесью этилацетат:гексан 4:1 - этилацетат:метанол 98:2 дает указанное в заголовке соединение (0,150 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,96-3,00 (м, 4H), 3,01-3,06 (м, 4H), 5,28 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,74 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,21-7,33 (м, 6H), 7,39 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,49 (т, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,68 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H)

Пример 81

Трифторуксуснокислая соль 2-[3-бензил-1-(2-цианобензил)-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-7-илокси]бензамида

81a) Третбутиловый эфир 4-[3-бензил-1-(2-цианобензил)-2-оксо-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

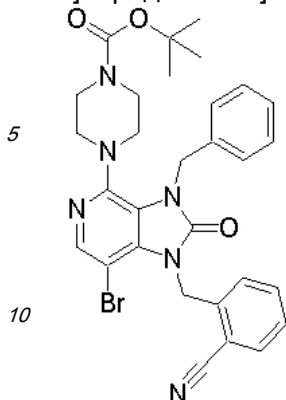


Дитретбутилдикарбонат (0,094 г) и триэтиламин (0,050 мл) добавляют к раствору 2-(3-бензил-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-1-илметил)бензонитрила (соединение 80g) (0,146 г) в дихлорметане (10 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле. Фракция из смеси гексан:этилацетат 7:3 дает указанное в заголовке соединение (0,121 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 (с, 9H), 2,95-3,00 (м, 4H), 3,41-3,53 (шир.с, 4H), 5,30 (с, 2H), 5,40 (с, 2H), 6,78 (д, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,20-7,25 (м, 5H), 7,31 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,40 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,51 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,02 (д, $J=5,6$ Гц, 1H)

81b) Третбутиловый эфир 4-[3-бензил-7-бром-1-(2-цианобензил)-2-оксо-1H-имидазо[4.5-

с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты

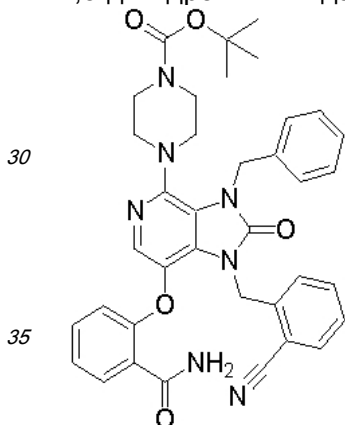


15 Бикарбонат натрия (0,029 г) и N-бромсукцинид (0,044 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[3-бензил-1-(2-цианобензил)-2-оксо-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,121 г) в ацетонитриле (5 мл). Полученную смесь затем перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Добавляют этилацетат (100 мл) и воду (50 мл), и органический слой сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и затем концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, и фракция из смеси гексан:этилацетат 7:3 дает указанное

20 в заголовке соединение (0,148 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 (с, 9H), 2,97-3,01 (м, 4H), 3,28-3,69 (шир.с, 4H), 5,42 (с, 2H), 5,70 (с, 2H), 6,75 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,22-7,31 (м, 5H), 7,36 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,43 (т, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,69 (д, $J=7,5$ Гц, 1H), 8,03 (с, 1H)

25 81с) Третбутиловый эфир 4-[3-бензил-7-(2-карбамоилфенокси)-1-(2-цианобензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



40 Салициламид (0,056 г), карбонат цезия (0,130 г), 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион (0,005 мл) и хлорид меди(I) (0,010 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[3-бензил-7-бром-1-(2-цианобензил)-2-оксо-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,123 г) в 1-метил-2-пирролидоне (2 мл). Затем полученную смесь нагревают до 130°C в течение 22 часов в атмосфере азота. Реакционный раствор охлаждают, добавляют третбутилметилловый эфир и полученную смесь фильтруют через целит. Целит промывают этилацетатом (25 мл) и органические слои объединяют и затем

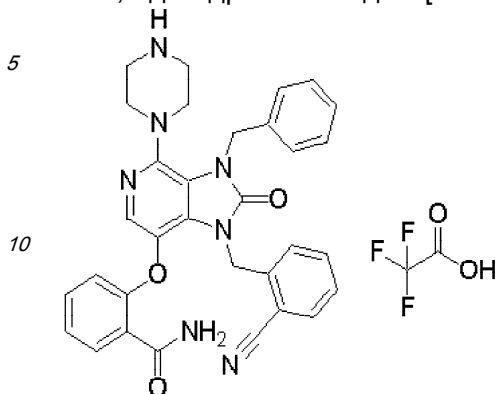
45 последовательно промывают 2н хлористоводородной кислотой (10 мл), 0,5н хлористоводородной кислотой (10 мл), 1н водным раствором гидроксида натрия (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (10 мл). Полученную смесь затем сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой,

50 что дает указанное в заголовке соединение (0,023 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,46 (с, 9H), 2,99-3,07 (шир.с, 4H), 3,27-3,55 (шир.с, 4H), 5,43 (с, 2H), 5,45 (с, 2H), 6,75 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 6,95 (т, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,20 (д, $J=6,9$ Гц, 2H), 7,26-7,35 (м, 6H), 7,39 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 7,40 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,46 (т,

J=7,3 Гц, 1H), 8,10 (с, 1H), 8,53 (шир.с, 1H)

81d) Трифторуксусная соль 2-[3-бензил-1-(2-цианобензил)-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-7-илокси]бензамида



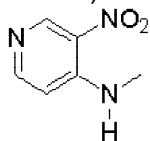
Третбутиловый эфир 4-[3-бензил-7-(2-карбамоилфенокси)-1-(2-цианобензил)-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,023 г) растворяют в дихлорметане и трифторуксусной кислоте (1 мл). После перемешивания полученной смеси при комнатной температуре в течение двух часов добавляют толуол (5 мл) и образовавшуюся смесь концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,016 г).

МС m/e (ESI) 560,15 (M+H)⁺

Пример 82

3-(2-Бутинил-1-метил-4-пиперазин-1-ил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он

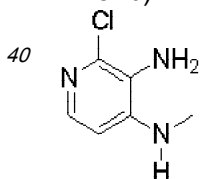
82a) Метил-(3-нитропиридин-4-ил)амин



4-Этокси-3-нитропиридин (10,0 г) растворяют в 40% метанольном растворе метиламина (100 мл) и полученную смесь нагревают до 80°C в течение 60 часов. Раствор охлаждают, добавляют этилацетат (500 мл) и органический слой промывают дважды 300 мл воды и однократно 300 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия. Полученную смесь затем сушат над безводным сульфатом магния. Раствор фильтруют и концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (7,00 г).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 3,06 (д, J=4,3 Гц, 3H), 6,72 (д, J=5,6 Гц, 1H), 8,11-8,21 (шир.с, 1H), 8,23 (д, J=5,6 Гц, 1H), 9,22 (с, 1H)

82b) 2-Хлор-N⁴-метилпиридин-3,4-диамин



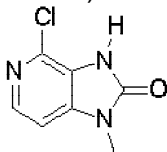
Раствор метил-(3-нитропиридин-4-ил)амин (7,00 г) в концентрированной хлористоводородной кислоте (150 мл) нагревают до 90°C. Затем добавляют дигидрат хлорида олова(II) (52,2 г) и полученную смесь нагревают до 90°C в течение 30 минут. Реакционный раствор охлаждают до 0°C, добавляют ледяную воду (700 мл) и полученную смесь перемешивают в течение 30 минут. Раствор концентрируют при пониженном давлении и затем к остатку добавляют насыщенный раствор аммиака в метаноле (700 мл) и полученную смесь перемешивают при 5°C в течение 15 часов. Растворитель удаляют концентрацией при пониженном давлении. Остаток суспендируют в этилацетате (500 мл) и полученную смесь фильтруют через целит. Целит и суспендированный материал промывают пятикратно 250 мл этилацетата, затем органические слои объединяют и

50

полученную смесь концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (7,22 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,91 (д, $J=4,5$ Гц, 3H), 3,31-3,50 (шир.с, 2H), 4,16-4,23 (шир.с, 1H), 6,40 (д, $J=5,8$ Гц, 1H), 7,67 (д, $J=5,8$ Гц, 1H)

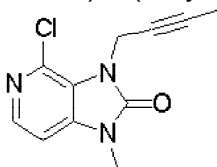
82c) 4-Хлор-1-метил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



N,N' -дисукцинимидилкарбонат (3,035 г) добавляют к раствору 2-хлор- N^*4^* -метилпиридин-3,4-диамина (1,38 г) в ацетонитриле (300 мл). Раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов, затем добавляют дополнительное количество N,N' -дисукцинимидилкарбоната (3,035 г) и полученную смесь нагревают до 50°C в течение восьми часов. Растворитель удаляют концентрацией при пониженном давлении, добавляют воду (500 мл) и полученную смесь экстрагируют четыре раза дихлорметаном (200 мл). Органические слои объединяют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, и фракция из смеси дихлорметан:этилацетат 1:1 дает указанное в заголовке соединение (1,038 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 3,45 (с, 3H), 6,90 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,12 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,52-8,59 (с, 1H)

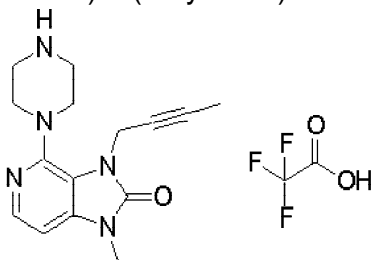
82d) 3-(2-Бутинил)-4-хлор-1-метил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



Карбонат калия (1,17 г) и 1-бром-2-бутин (0,742 мл) добавляют к раствору 4-хлор-1-метил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-она в N,N -диметилформамиде (50 мл). Затем перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Добавляют этилацетат (300 мл) и воду (200 мл) и органический слой промывают дважды 200 мл воды и затем однократно 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле. Фракция из смеси этилацетат:гексан 3:2 дает указанное в заголовке соединение (0,980 г).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,79 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,45 (с, 3H), 4,81 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 6,90 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,11 (д, $J=5,7$ Гц, 1H)

82e) 3-(2-Бутинил)-1-метил-4-пиперазин-1-ил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он



3-(2-Бутинил)-4-хлор-1-метил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-он (0,041 г) и третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,200 г) нагревают до 175°C в течение четырех часов в атмосфере азота. Затем добавляют дополнительное количество третбутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,200 г) и полученную смесь нагревают до 175°C в течение 16 часов. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,032 г).

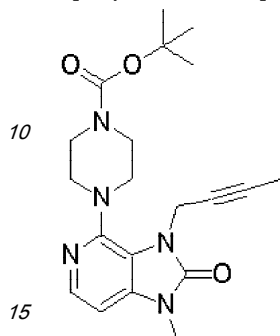
$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ 1,78 (т, $J=2,4$ Гц, 3H), 3,36 (с, 3H), 4,92 (кв, $J=2,4$ Гц, 2H), 7,33 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,20 (д, $J=5,7$ Гц, 1H)

MS *m/e* (ESI) 286,17 (M+H)⁺

Пример 83

Трифторуксуснокислая соль 2-[3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-7-илокси]бензамида

5 83a) Третбутиловый эфир 4-[3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



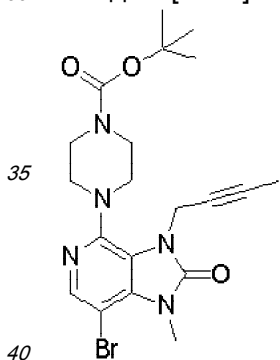
Раствор 3-(2-бутинил)-4-хлор-1-метил-1,3-дигидроимидазо[4.5-с]пиридин-2-она (соединение 82d) (0,865 г) и третбутилового эфира пиперазин-1-карбоновой кислоты (4,57 г) в 1-метил-2-пирролидоне (2 мл) нагревают до 180°C в течение двух часов в атмосфере азота. Затем добавляют вновь третбутиловый эфир пиперазин-1-карбоновой кислоты (5,00 г) и полученную смесь нагревают до 180°C в течение пяти часов. Добавляют этилацетат (400 мл) и воду (200 мл) и органический слой промывают дважды 200 мл воды и затем однократно 200 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, и после этого сушат над безводным сульфатом магния. Органический слой фильтруют и концентрируют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографией на силикагеле. Фракция из смеси этилацетат:гексан 3:2 дает указанное в заголовке соединение (0,447 г).

20

25

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,50 (с, 9H), 1,78 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,10-3,17 (м, 4H), 3,40 (с, 3H), 3,59-3,60 (м, 4H), 4,92 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 6,68 (д, J=5,7 Гц, 1H), 8,08 (д, J=5,7 Гц, 1H)

30 83b) Третбутиловый эфир 4-[7-бром-3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты



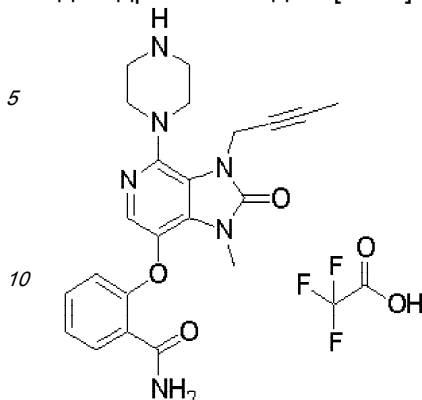
Бикарбонат натрия (0,146 г) и N-бромсукцинид (0,288 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1H-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,447 г) в N,N-диметилформамиде (20 мл). Затем полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 60 часов. Вновь добавляют бикарбонат натрия (0,219 г) и N-бромсукцинид (0,432 г) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов. Затем добавляют этилацетат (100 мл) и воду (50 мл) и органический слой промывают дважды 50 мл воды и впоследствии однократно 50 мл насыщенного водного раствора хлорида натрия, затем сушат над безводным сульфатом магния, фильтруют и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле, и фракция из смеси гексан: этилацетат 1:1 дает указанное в заголовке соединение (0,201 г).

45

50

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,49 (с, 9H), 1,77 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,05-3,02 (м, 4H), 3,38-3,72 (шир.с, 4H), 3,75 (с, 3H), 4,95 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 8,06 (с, 1H)

83с) Трифторуксуснокислая соль 2-[3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-4-пиперазин-1-ил-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4.5-с]пиридин-7-илокси]бензамида



15 Салициламид (0,030 г), карбонат цезия (0,071 г), 2,2,6,6-тетраметил-3,5-гептандион (0,003 мл) и хлорид меди(I) (0,006 г) добавляют к раствору третбутилового эфира 4-[7-бром-3-(2-бутинил)-1-метил-2-оксо-2,3-дигидро-1Н-имидазо[4.5-с]пиридин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (0,050 г) в 1-метил-2-пирролидоне (1 мл). Полученную смесь нагревают в атмосфере азота до 130°C в течение 14 часов. Реакционный раствор

20 охлаждают, добавляют дихлорметан (2 мл) и трифторуксусную кислоту (3 мл) и полученную смесь перемешивают в течение двух часов. Растворитель удаляют концентрацией при пониженном давлении и остаток очищают высокоэффективной жидкостной

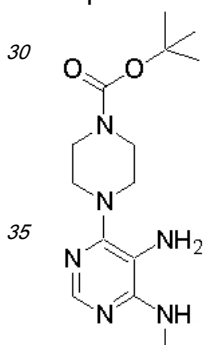
хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (0,007 г).

МС m/e (ESI) 421,17 (M+H)⁺

Пример 84

25 Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-тиона

84а) Третбутиловый эфир 4-(5-амино-6-метиламино-пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты



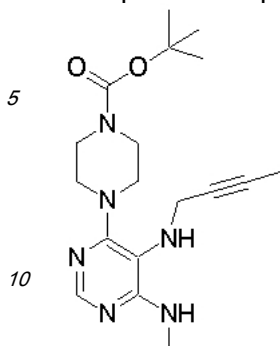
40 Третбутиловый эфир 4-(6-хлор-5-нитропиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (соединение 61а) (5,0 г) растворяют в ацетонитриле (50 мл) и затем к полученному раствору добавляют метиламин (40%, раствор в метаноле) (2,83 мл). После перемешивания полученного реакционного раствора при комнатной температуре в течение 17 часов добавляют воду (150 мл). Реакционный раствор перемешивают при комнатной

45 температуре в течение одного часа и затем осадок собирают путем фильтрования. Полученное желтое твердое вещество промывают водой и гексаном, что дает желтое твердое вещество (4,05 г). 1 г полученного желтого твердого вещества растворяют в этаноле (20 мл). Затем к полученному раствору добавляют 10% палладий на порошковом

50 угле (мокрый) (200 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов в атмосфере водорода. Нерастворимые вещества удаляют путем фильтрования и полученный фильтрат концентрируют при пониженном давлении, что дает указанное в заголовке соединение (920 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,48 (с, 9H), 3,05 (д, J=4,8 Гц, 3H), 3,07 (м, 4H), 3,55 (м, 4H), 4,48 (шир.с, 2H), 8,15 (с, 1H)

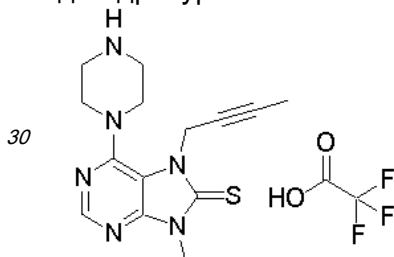
84b) Третбутиловый эфир 4-[5-(2-бутиниламино)-6-метиламинопиримидин-4-ил] пиперазин-1-карбоновой кислоты



Третбутиловый эфир 4-(5-амино-6-метиламинопиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоновой кислоты (200 мг) растворяют в N,N-диметилформамиде (5,0 мл) и затем к полученному раствору добавляют 1-бром-2-бутин (57 мкл) и безводный карбонат калия (107 мг). Реакционный раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов и затем выливают в насыщенный водный раствор хлорида аммония. Полученную смесь экстрагируют затем этилацетатом и образовавшийся органический слой промывают водой и насыщенным раствором соли. Образовавшийся органический слой сушат над безводным сульфатом магния и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем, что дает указанное в заголовке соединение (118 мг).

¹H-ЯМР (CDCl₃) δ 1,46 (с, 9H), 1,80 (т, J=2,4 Гц, 3H), 2,99 (д, J=4,8 Гц, 3H), 3,16 (м, 4H), 3,53 (м, 4H), 3,60 (шир.д, J=2,4 Гц, 2H), 4,48 (шир.д, J=4,8 Гц, 1H), 8,18 (с, 1H)

84с) Трифторуксуснокислая соль 7-(2-бутинил)-9-метил-6-(пиперазин-1-ил)-7,9-дигидропурин-8-тиона



Третбутиловый эфир 4-[5-(2-бутиниламино)-6-метиламинопиримидин-4-ил]пиперазин-1-карбоновой кислоты (18 мг) растворяют в ацетонитриле (0,5 мл) и затем добавляют к полученному раствору тиокарбонилдиимидазол (100 мг). Реакционный раствор перемешивают при 80°C в течение 48 часов и затем к реакционному раствору добавляют 1н хлористоводородную кислоту. Полученную смесь экстрагируют этилацетатом и образовавшийся органический слой концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на колонке с силикагелем (смесь этилацетат:гексан = 3:7). Полученное твердое вещество растворяют в трифторуксусной кислоте, и образовавшийся раствор перемешивают при комнатной температуре в течение пяти минут и затем концентрируют. Остаток очищают высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой, что дает указанное в заголовке соединение (13,05 мг).

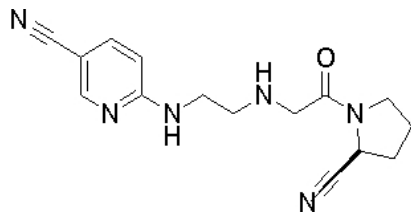
¹H-ЯМР (CD₃OD) δ 1,85 (т, J=2,4 Гц, 3H), 3,52 (м, 4H), 3,70 (м, 4H), 3,76 (с, 3H), 5,21 (кв, J=2,4 Гц, 2H), 8,53 (с, 1H)

MS *m/e* (ESI) 303 (M+H)⁺

[Эксперимент 1]

Контрольное соединение (NVP DPP728)

Следующее соединение, описанное в патенте США № 6011155, синтезируют согласно примерам.



5

Определение DPP-IV-ингибирующей активности (эксперимент in vitro)

DPP-IV, полученную из почки свиньи, растворяют в реакционном буфере (50 мМ Tris-HCl pH 7,4, 0,1% BSA) при 10 мЕд/мл и используют 110 мкл указанного раствора. Добавляют 15 мкл лекарственного средства, полученного по вышеуказанным примерам, и полученную смесь инкубируют при комнатной температуре в течение 20 минут, затем добавляют 25 мкл 2 мМ раствора Gly-Pro-п-нитроанилида (конечная концентрация 0,33 мМ) для начала ферментативной реакции. Время взаимодействия составляет 20 минут, после чего добавляют 1 н раствор фосфорной кислоты (25 мкл) для прекращения взаимодействия. Измеряют поглощение полученного продукта при 405 нм, определяют скорость ферментативного ингибирования и рассчитывают IC₅₀. Результаты приведены в таблице 1.

15

[Таблица 1]					
Пример №	IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	IC ₅₀ (мкМ)	Пример №	IC ₅₀ (мкМ)
1	0,240	33	0,163	60	0,119
2	0,0864	34	0,0148	61	0,0619
3	0,325	35	0,0266	62	0,139
4	0,334	36	0,0807	63	0,146
5	0,172	37	0,149	64	0,0325
6	0,450	38	0,150	65	0,0167
7	0,199	39	0,0323	66	0,0593
8	1,16	40	0,0896	67	0,0498
9	0,214	41	0,0917	68	0,187
10	0,251	42	0,0425	69	0,224
11	0,179	43	0,0678	70	0,0948
12	0,0474	44	0,132	71	0,260
13	0,0247	45	0,130	72	0,141
14	0,124	46	0,0426	73	0,0484
15	0,319	47	0,167	74	0,0140
16	0,364	48	0,0716	75	0,921
17	0,263	49	0,0400	76	1,06
18	0,972	50	0,00365	77	8,13
19	5,41	51	0,130	78	3,80
20	0,642	52	0,175	79	0,0042
21	2,45	53	1,37	80	3,01
27	3,14	54	0,0888	81	0,409
28	89,5	55	0,0372	82	5,23
29	0,00292	56	0,0964	83	1,13
30	0,132	57	0,0775	84	13,6
31	0,259	58	0,0156	Контрольное соединение	226
32	0,212	59	0,119		

20

25

30

35

40

[Эксперимент 2]

Влияние на толерантность к глюкозе в организме здоровых мышей (эксперимент in vivo)

Животные: самцы мышей C57BL/6N (поставляемые Japan Charles River)

45

Методики:

[Получение и введение испытуемых соединений]

Испытуемые соединения суспендируют в 0,5% растворе метилцеллюлозы (MC) при дозах, указанных ниже в таблице 2. Суспензию этих испытуемых соединений и NVP DPP728 (патент США № 6011155) или 0,5% раствор MC (контрольная группа с растворителем) вводят перорально при дозе 10 мл/кг. Спустя 30 минут вводят перорально раствор глюкозы при дозе 10 мл/кг. Глюкозу вводят перорально при дозе 2 г/кг.

50

[Забор крови и измерение уровня глюкозы в крови]

Хвостовую вену неанестезированной мыши надрезают с помощью бритвы, чтобы

произвести небольшое кровопускание непосредственно перед введением испытуемых соединений или NVP DPP728, и непосредственно перед, а также на 30, 60 и 120 минутах после введения раствора глюкозы. Забирают 10 мкл крови и пробу сразу же смешивают с 0,6 М перхлорной кислотой (140 мкл). Наличие глюкозы в супернатанте, полученном путем центрифугирования (1500 г, 10 минут, 4°C, охлаждаемая центрифуга GS-6KR, Beckman), определяют, используя Glucose CII Test Wako (Wako Pure Chemicals).

Результаты: для каждой из групп, где вводили 0,5% раствор MC, NVP DPP728 и испытуемые соединения, рассчитывают площадь, ограничиваемую кривой графика зависимости наличия глюкозы в крови от времени за период 0-120 минут от времени введения глюкозы (AUC_{0-120}). Принимая AUC_{0-120} для группы, который вводили 0,5% раствор MC, за 100% и AUC_{0-120} для группы, который вводили NVP DPP728 (10 мг/кг), за 0%, степень улучшения толерантности к глюкозе благодаря испытуемому соединению рассчитывают по следующему уравнению:

степень улучшения толерантности к глюкозе (%) = $(AUC_{0-120}$ испытуемого соединения - AUC_{0-120} для группы, который вводили NVP DPP728 (10 мг/кг)) / (AUC_{0-120} для группы, который вводили 0,5% раствор MC - AUC_{0-120} для группы, который вводили NVP DPP728 (10 мг/кг)) \times 100

Чем меньше %-значение, тем выше степень улучшения толерантности к глюкозе.

Результаты приведены в таблице 2 (влияния на толерантность к глюкозе в организме здоровых мышей).

[Таблица 2]			
Препарат (мг/кг)	Степень улучшения толерантности к глюкозе (%)	Препарат (мг/кг)	Степень улучшения толерантности к глюкозе (%)
Пример 1(1)	19,8	Пример 51(1)	59,3
Пример 7(1)	19,8	Пример 52(1)	29,7
Пример 10(1)	17,3	Пример 54(1)	24,4
Пример 13(1)	33,5	Пример 56(1)	11,3
Пример 15(1)	46	Пример 61(1)	9,4
Пример 46(1)	37	Пример 64(1)	-11,4
Пример 47(1)	11,6	Пример 65(1)	9,5
Пример 48(1)	37,4	Пример 69(1)	44,1

Соединения, оказывающие явные влияния на толерантность к глюкозе в организме здоровых мышей, обнаружены среди новых соединений по изобретению, содержащих конденсированный 1,3-дигидроимидазольный цикл, путем использования вышеуказанного эксперимента *in vivo* при перорально вводимых дозах в пределах от 1 до 10 (мг/кг).

Промышленная применимость

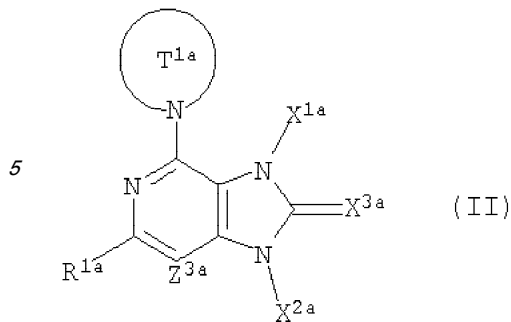
Настоящее изобретение представляет соединения с конденсированным 1,3-дигидроимидазольным циклом, проявляющие DPPIV-ингибирующую активность.

Поэтому соединения с конденсированным 1,3-дигидроимидазольным циклом по настоящему изобретению полезны в качестве терапевтических и профилактических средств, таких как терапевтические средства против диабета, ожирения, гиперлипидемии, СПИДа, остеопороза, желудочно-кишечного нарушения, ангиогенеза и бесплодия, и в качестве противовоспалительных средств, противоаллергических средств, иммунорегуляторных средств, гормонорегуляторных средств, противоревматических средств и терапевтических средств против рака.

Для подтверждения лекарственной эффективности указанных соединений при пероральном введении проведены исследования с использованием в качестве показателя улучшения толерантности к глюкозе. Установлена эффективность указанных соединений при пероральном введении и полезность в качестве лекарственных средств.

Формула изобретения

1. Соединение, представленное общей формулой (II), или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



10 где Z^{3a} означает атом азота или группу формулы $-CR^{2a}=$:

X^{3a} означает атом кислорода или атом серы;

T^{1a} пиперазин-1-ильную группу, 3-амино-пиперидин-1-ильную группу, 3-метиламино-пиперидин-1-ильную группу;

15 X^{1a} означает атом водорода, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу или бензильную группу;

каждый из R^{1a} и R^{2a} независимо означает атом водорода, атом галогена, C_{1-6} -алкильную группу, цианогруппу или группу, представленную формулой $-A^{0a}-A^{1a}$;

A^{0a} означает атом кислорода, атом серы или группу, представленную формулой $-NA^{2a}$;

20 A^{1a} означает атом водорода, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, фенильную группу, цианофенильную группу, карбамоилфенильную группу или бензильную группу;

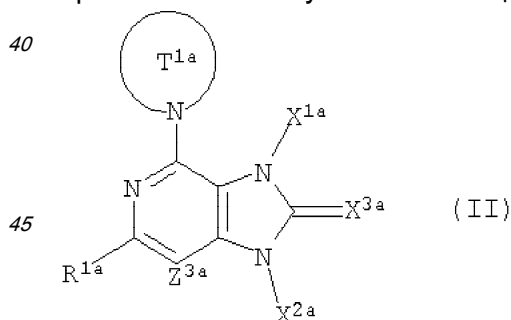
A^{2a} означает атом водорода или C_{1-6} -алкильную группу;

25 X^{2a} означает атом водорода, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, 1H-пиридин-2-онильную группу, 1-метил-1H-пиридин-2-онильную группу, C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, 5- или 6-членную гетероарильную группу, содержащую один или два атома азота, кислорода или серы, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В, фенил- C_{1-6} -алкильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей В

Группа заместителей В

35 группа заместителей В представляет собой группу, включающую атом хлора, атом брома, цианогруппу, C_{1-6} -алкильную группу, C_{2-6} -алкенильную группу, C_{2-6} -алкинильную группу, C_{3-8} -циклоалкильную группу, C_{1-6} -алкоксигруппу, карбамоильную группу, карбоксильную группу и C_{1-6} -алкоксикарбонильную группу.

2. Соединение, представленное общей формулой (III), либо фармацевтически приемлемая соль указанного соединения



50 где T^{1b} означает пиперазин-1-ильную группу, 3-аминопиперидин-1-ильную группу или 3-метиламинопиперидин-1-ильную группу;

X^{1b} означает 2-пентинильную группу, 2-бутильную группу, 3-метил-2-бутенильную группу, 2-бутенильную группу или бензильную группу и

R^{1a} и X^{2a} принимают те же значения, что и приведенные выше R^{1a} и X^{2a} по

приведенному выше п.1.

3. Соединение по п.1 или 2, или фармацевтически приемлемая соль или указанного соединения, где R^{1a} означает атом водорода, атом хлора, цианогруппу, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, метилтиогруппу, аллилоксигруппу, 2-бутилоксигруппу, фенилоксигруппу, цианофенилоксигруппу, карбамоилфенилоксигруппу, фенилметилоксигруппу, фенилметиламиногруппу, аминогруппу, метиламиногруппу, диметиламиногруппу или диэтиламиногруппу.

4. Соединение по п.1 или 2, либо фармацевтически приемлемая указанного соединения, где R^{1a} означает атом водорода, метоксигруппу, этоксигруппу, изопропилоксигруппу, 2-цианофенилоксигруппу или 2-карбамоилфенилоксигруппу.

5. Соединение по п.1, или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где X^{2a} означает атом водорода, метильную группу, этильную группу, н-пропильную группу, 2-метилпропильную группу, группу, представленную формулой -CH₂-R¹⁰ (где R¹⁰ означает карбамоильную группу, карбоксильную группу, метоксикарбонильную группу, цианогруппу, циклопропильную группу или метоксигруппу), 3-цианопропильную группу, аллильную группу, 2-пропионильную группу, 2-бутильную группу, 2-метил-2-пропильную группу, хлорпиридильную группу, метоксипиридильную группу, метоксипиримидильную группу, пиридильную группу, фурильную группу, тиенильную группу, 1H-пиридин-2-он-5-ильную группу, 1-метил-1H-пиридин-2-он-5-ильную группу, фенильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y, бензильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y, или фенетильную группу, которая может иметь группу, выбираемую из указанной ниже группы заместителей Y: группа заместителей Y представляет собой группу, включающую атом хлора, атом брома, метоксигруппу, цианогруппу, винильную группу и метильную группу.

6. Соединение по п.1 или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения, где X^{2a} означает метильную группу, н-пропильную группу, аллильную группу, 2-пропильную группу, 2-бутильную группу, циклопропилметильную группу, фенильную группу, 3-пиридильную группу, 3-фурильную группу, 3-тиенильную группу, 2-метокси-5-пиримидинильную группу, 2-метокси-5-пиридильную группу, 2-хлор-4-пиридильную группу или 1H-пиридин-2-он-5-ильную группу.

7. Фармацевтическое средство, обладающее DPPIV ингибирующей активностью, содержащее соединение по п.1 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в эффективной дозе.

8. Ингибитор дипептидилпептидазы IV, включающий соединение по п.1, фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в эффективной дозе.

9. Фармацевтическая композиция, обладающая DPPIV ингибирующей активностью, содержащая соединение по п.1 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в эффективной дозе и вспомогательное средство для формулирования.

10. Профилактическое или терапевтическое средство против диабета, ожирения, гиперлипидемии, содержащее соединение по п.1 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в эффективной дозе.

11. Профилактическое или терапевтическое средство против диабета, содержащее соединение по п.1 или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения в эффективной дозе.

12. Применение соединения по п.1 или фармацевтически приемлемой соли указанного соединения для получения фармацевтического средства, обладающего DPPIV ингибирующей активностью.

13. Применение по п.12, где фармацевтическим средством является терапевтическое средство или профилактическое средство против заболевания, при котором эффективно ингибирование дипептидилпептидазы IV.

14. Применение по п.12, где фармацевтическим средством является терапевтическое средство или профилактическое средство против диабета.