



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 457 209** (13) **C2**

(51) МПК

C07D 473/16 (2006.01)

C07D 473/18 (2006.01)

C07D 473/34 (2006.01)

C07H 19/167 (2006.01)

A61K 31/52 (2006.01)

A61K 31/7076 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008145716/04, 19.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

21.04.2006 GB 0607947.9

31.01.2007 EP 07101483.1

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2010 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 27.07.2012 Бюл. № 21

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 01/60835 A1, 23.08.2001. WO

2005/084653 A2, 15.09.2005. M. YANG et al.:
Amino substituted derivatives of 5'-amino-5'-deoxy-
5'-noraristeromycin, Bioorganic & Medicinal
Chemistry, 2005, v.13, p.877-882. M. COWART et
al.: Synthesis of Novel Carbocyclic Adenosine
Analogues as Inhibitors of Adenosine Kinase,
Journal of Organic Chemistry, 1999. v.64, (см.
прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 21.11.2008

(86) Заявка РСТ:
EP 2007/003435 (19.04.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/121920 (01.11.2007)

Адрес для переписки:

105082, Москва, Спартаковский пер., 2, стр. 1,
секция 1, этаж 3, "ЕВРОМАРКПАТ"

(72) Автор(ы):

ФЭРХЕРСТ Робин Алек (GB),

ТЕЙЛОР Роджер Джон (GB),

КОКС Брайан (GB)

(73) Патентообладатель(и):

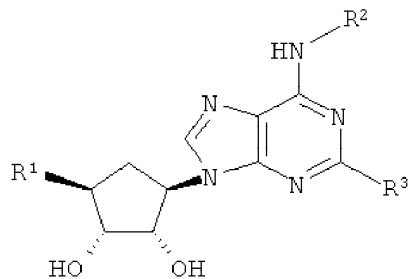
НОВАРТИС АГ (CH)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫЕ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА A_{2A}

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
производным пурина формулы (I) или их
фармацевтически приемлемым солям,
обладающим свойствами агонистов

аденозинового рецептора A_{2A}. Соединения
могут найти применение для приготовления
лекарственного средства, предназначенного для
лечения воспалительного или обструктивного
заболевания дыхательных путей. В формуле (I)



(I)

R^1 , R^2 и R^3 являются такими, как определено в формуле изобретения. 3 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл, 264 пр.

(56) (продолжение):

р.2240-2249. RU 2258071 C2, 10.08.2005. RU 2067097 C1, 27.09.1996. WO 2006/045552 A1, 04.05.2006. WO 2006/097260 A1, 21.09.2006. WO 2006/074925 A1, 20.07.2006.

RU 2 4 5 7 2 0 9 C 2

RU 2 4 5 7 2 0 9 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 473/16 (2006.01)*C07D 473/18* (2006.01)*C07D 473/34* (2006.01)*C07H 19/167* (2006.01)*A61K 31/52* (2006.01)*A61K 31/7076* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008145716/04, 19.04.2007**(24) Effective date for property rights:
19.04.2007

Priority:

(30) Convention priority:

21.04.2006 GB 0607947.9**31.01.2007 EP 07101483.1**(43) Application published: **27.05.2010 Bull. 15**(45) Date of publication: **27.07.2012 Bull. 21**(85) Commencement of national phase: **21.11.2008**

(86) PCT application:

EP 2007/003435 (19.04.2007)

(87) PCT publication:

WO 2007/121920 (01.11.2007)

Mail address:

**105082, Moskva, Spartakovskij per., 2, str. 1,
seksija 1, ehtazh 3, "EVROMARKPAT"**

(72) Inventor(s):

FEhRKhERST Robin Alek (GB),**TEJLOR Rodzher Dzhon (GB),****KOKS Brajan (GB)**

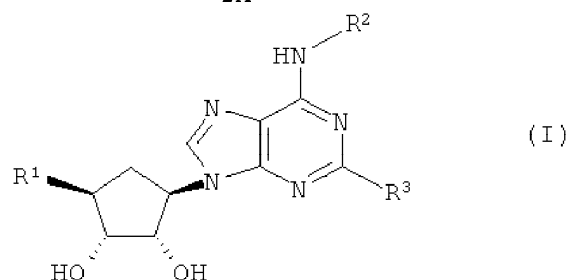
(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)(54) **PURINE DERIVATIVES APPLICABLE AS ADENOSINE RECEPTOR A_{2A} AGONISTS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to new purine derivatives of formula (I) and to their pharmaceutically acceptable salts exhibiting the properties of adenosine receptor A_{2A} agonists. The compounds can find application for preparing a drug for treating an inflammatory or obstructive respiratory disease. In formula



,
R¹, R² and R³ are those as specified in the patent claim.

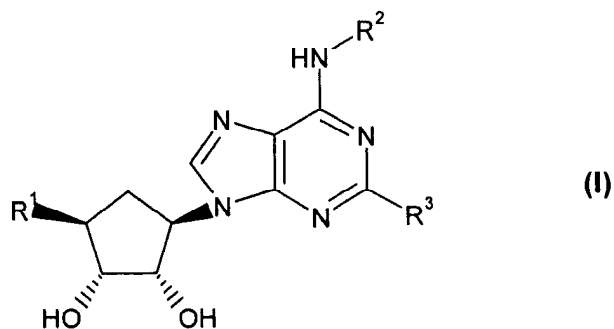
EFFECT: preparing new purine derivatives of formula (I) or their pharmaceutically acceptable salts showing the properties of adenosine receptor A_{2A} agonists.

8 cl, 2 tbl, 264 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Настоящее изобретение относится к органическим соединениям, их получению и применению в качестве лекарственных средств.

Объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (I) или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли,



в которой

R^1 выбран из группы, включающей $\text{NH-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{NHC(O)C}_1\text{-C}_8$ -гидроксиалкил, $\text{NHC(O)C}_1\text{-C}_8$ аминоалкил, $\text{NHCO}_2\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{NHCO}_2\text{C}_2\text{-C}_8$ -

гидроксиалкил, NHC(O)-3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из группы, включающей азот, кислород и серу, эта группа необязательно содержит в качестве заместителей $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{NHC(O)-C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил или $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{NH-C}_1\text{-C}_8$ -алкоксикарбонил, необязательно содержащий в качестве заместителей $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, и $\text{NHC(O)-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей галоген, OH , $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, COOH или $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкоксикарбонил;

R^2 обозначает $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, содержащий в качестве заместителей OH , галоген $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH , SO_2R^{10} , $\text{SC}_1\text{-C}_8$ -алкил, CN , галоген, $\text{O-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил или $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -карбоциклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей $\text{O-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -карбоциклическую группу, $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_8$ -алкинил или $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $-\text{SO}_2\text{-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, и эта группа необязательно замещена 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащей от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил или $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -арил, необязательно замещенный $\text{O-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкилом, или

R^2 обозначает $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -карбоциклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей $\text{O-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил, $\text{C}_3\text{-C}_{15}$ -карбоциклическую группу, $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, или $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, или

R^2 обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, и эта группа необязательно замещена 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащей от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил или $\text{C}_6\text{-C}_{14}$ -арил, необязательно замещенный $\text{O-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкилом;

R^3 обозначает водород, галоген, C_2 - C_8 -алкенил, C_2 - C_8 -алкинил или C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, или

R^3 обозначает аминогруппу, необязательно содержащую в качестве заместителей C_3 - C_8 -циклоалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей аминогруппу, гидроксигруппу, C_7 - C_{14} -арилалкилоксигруппу, $-SO_2$ - C_6 - C_{10} -арил или $-NH-C(=O)-NH-R^{3c}$, или

R^3 обозначает аминогруппу, необязательно содержащую в качестве заместителей R^{3a} , $-R^{3a}$ - C_7 - C_{14} -арилалкил или C_5 - C_{15} -карбоциклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей OH , C_1 - C_8 -алкил или C_1 - C_8 -

алкоксикарбонил, или

R^3 обозначает аминокарбонил, необязательно замещенный с помощью R^{3b} , или

R^3 обозначает C_1 - C_8 -алкиламиногруппу, необязательно содержащую в качестве заместителей OH , R^{3b} , аминогруппу, ди(C_1 - C_8 -алкил)аминогруппу, $-NH-C(=O)-C_1$ - C_8 -алкил, $-NH-SO_2-C_1$ - C_8 -алкил, $-NH-C(=O)-NH-R^{3c}$, $-NH-C(=O)-NH-C_1$ - C_8 -алкил- R^{3b} , C_5 - C_{15} -карбоциклическую группу или C_6 - C_{10} -арил, необязательно замещенный C_6 - C_{10} -арилоксигруппой, или

R^3 обозначает C_1 - C_8 -алкиламинокарбонил или C_3 - C_8 -циклоалкиламинокарбонил, необязательно содержащий в качестве заместителей аминогруппу, C_1 - C_8 -алкиламиногруппу, ди(C_1 - C_8 -алкил)аминогруппу или $-NH-C(=O)-NH-R^{3d}$, или

R^3 обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, эта группа необязательно замещена с помощью $0-3R^4$;

R^{3a} и R^{3b} все независимо обозначают 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей галоген, цианогруппу, оксогруппу, OH , карбоксигруппу, нитрогруппу, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, $OH-C_1$ - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -галогеналкил, амино- C_1 - C_8 -алкил, амино(OH) C_1 - C_8 -алкил и C_1 - C_8 -алкоксигруппу, необязательно замещенную аминокарбонилом;

R^{3c} обозначает 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, которая необязательно замещена 5- или 6-членной

гетероциклической группой, содержащей по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу;

R^{3d} независимо обозначают 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, указанное 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо необязательно содержит в качестве заместителей галоген, цианогруппу, оксогруппу, ОН, карбоксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкилсульфонил, аминокарбонил, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, необязательно замещенную аминокарбонилем, или 5- или 6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, указанное кольцо также необязательно содержит в качестве заместителей галоген, цианогруппу, оксогруппу, ОН, карбоксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_8 -алкил, C_1 - C_8 -алкилсульфонил, аминокарбонил, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, необязательно замещенную аминокарбонилем;

R^4 выбран из группы, включающей ОН, C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, C_7 - C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, O - C_1 - C_8 -алкил, галоген C_6 - C_{10} -арил или O - C_6 - C_{10} -арил, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, C_1 - C_8 -алкил, O - C_1 - C_8 -алкил или -галоген, O - C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, C_1 - C_8 -алкил, O - C_1 - C_8 -алкил или -галоген, $NR^{4a}R^{4b}$, $NHC(O)R^{4c}$, $NHS(O)_2R^{4d}$, $NHS(O)_2R^{4e}$, $NR^{4f}C(O)NR^{4e}R^{4h}$, $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$, $NR^{4i}C(O)OR^{4j}$, C_1 - C_8 -алкилкарбонил, C_1 - C_8 -алкоксикарбонил, ди(C_1 - C_8 -алкил)аминокарбонил, $COOR^{4k}$, $C(O)R^{4l}$, $NHC(O)R^{4q}$, $NHC(=NR^{4m})N(R^{4n})R^{4o}$ и 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, замещенную с помощью $COOR^{4p}$;

R^{4a} , R^{4c} , R^{4f} , R^{4h} и R^{4i} независимо обозначают Н или C_1 - C_8 -алкил;

R^{4b} обозначает Н, C_1 - C_8 -алкил, 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из

группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью $0-3R^5$ или C_6-C_{10} -арила;

R^{4d} , R^{4e} , и R^{4j} независимо обозначают C_1-C_8 -алкил или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью $0-3R^5$;

R^{4g} обозначает C_1-C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью SO_2R^{10} , CN или $0-3R^5$, или

R^{4g} обозначает C_6-C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C_1-C_8 -алкил, $O-C_1-C_8$ -алкил, SO_2R^{10} или -галоген, или

R^{4g} обозначает C_7-C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, $O-C_1-C_8$ -алкил, галоген, C_6-C_{10} -арил, SO_2R^{10} , CN, $-C(=NH)NH_2$ или $O-C_6-C_{10}$ -арил, или

R^{4g} обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью $0-3R^5$;

R^{4k} обозначает H, C_1-C_8 -алкил, C_6-C_{10} -арил или 3- – 12-членную

гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу;

R^{4l} обозначает C_1-C_8 -алкил, C_6-C_{10} -арил, NHR^6 или 3- – 12-членную

гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу;

R^{4m} обозначает H или CN;

R^{4n} обозначает H или C_1-C_8 -алкил;

R^{4o} обозначает H, C_1-C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы,

включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью SO_2R^{10} , CN или $0-3R^5$, C_1-C_8 -алкоксигруппу, C_7-C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, $O-C_1-C_8$ -алкил, галоген C_6-C_{10} -арил или $O-C_6-C_{10}$ -арил, C_1-C_8 -алкоксигруппу, C_6-C_{10} -арил, необязательно

содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил SO₂R¹⁰ или -галоген;

R^{4p} обозначает H, C₁-C₈-алкил или C₇-C₁₄-арилалкил;

R^{4q} обозначает C₆-C₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C(=NH)NH₂ или SO₂NH₂ или 3- — 12-членную гетероциклическую группу,

содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу необязательно замещенную с

помощью 0-3R⁵ или 3- — 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R⁵;

R⁵ выбран из группы, включающей OH, C₁-C₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, CN, SO₂R¹⁰ или галоген, C₇-C₁₄-арилалкил,

необязательно содержащий в качестве заместителей OH, O-C₁-C₈-алкил, C₆-C₁₀-арил или O-C₆-C₁₀-арил, C₁-C₈-алкоксигруппу, C₆-C₁₀-арил, необязательно

содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил или -

галоген, O-C₆-C₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей

галоген, NR^{5a}R^{5b}, NHC(O)R^{5c}, NHS(O)₂R^{5d}, NHS(O)₂R^{5e}, NR^{5f}C(O)NR^{5g}R^{5h},

NR⁵ⁱC(O)OR^{5j}, C₁-C₈-алкилкарбонил, C₁-C₈-алкоксикарбонил, ди(C₁-C₈-

алкил)аминокарбонил, COOR^{5k}, C(O)R^{5l}, C(O)-C₆-C₁₀-арил, необязательно

содержащий в качестве заместителей OH, -COOH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил, -галоген, или SO₂R¹⁰, C(O)NHR^{5m} или 3- — 12-членную гетероциклическую

группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R⁷;

R^{5a}, R^{5b}, R^{5c}, R^{5f}, R^{5h} и R⁵ⁱ независимо обозначают H, C₁-C₈-алкил или C₆-C₁₀-арил;

R^{5d}, R^{5e}, R^{5g}, R^{5j} и R^{5m} независимо обозначают C₁-C₈-алкил или 3- — 12-членную

гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу,

необязательно замещенную с помощью COOR⁸;

R^{5k} обозначает H, C_1 - C_8 -алкил, C_6 - C_{10} -арил или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу;

R^{5l} обозначает C_1 - C_8 -алкил, C_6 - C_{10} -арил или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью $COOR^9$;

R^6 обозначает $COOR^{6a}$ или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью $COOR^{6b}$;

R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 и R^9 выбраны из группы, включающей H, C_1 - C_8 -алкил и C_7 - C_{14} -арилалкил; и

R^{10} обозначает C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей галоген, C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C_1 - C_8 -алкил, O- C_1 - C_8 -алкил или –галоген, или $NR^{4a}R^{4b}$.

В формуле (I) R^1 предпочтительно обозначает $NHC(O)C_1$ - C_8 -гидроксиалкил. R^1 более предпочтительно обозначает $NHC(O)C_1$ - C_2 гидроксиалкил (например, 2-гидроксиацетамидную группу, 2-гидроксипропионамидную группу или 3-гидроксипропионамидную группу).

В формуле (I) R^1 также предпочтительно обозначает $NHCO_2C_1$ - C_8 -алкил, R^1 более предпочтительно обозначает $NHCO_2CH_3$.

В формуле (I) R^2 предпочтительно выбран из группы, включающей C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, галоген или C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или O- C_1 - C_8 -алкил, предпочтительно, если C_6 - C_{10} -арил представляет собой фенил, замещенный одной группой $OSCH_3$ или одной группой OH.

В формуле (I) R^3 предпочтительно обозначает связанную с атомом N 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу. Эта гетероциклическая группа предпочтительно представляет собой пирролидин или пиразол. Гетероциклическая группа необязательно содержит в качестве заместителей $NR^{4f}C(O)NR^{4g}R^{4h}$, $NR^{4a}R^{4b}$, $NHC(O)R^{4q}$ и

$\text{NHC}(=\text{NR}^{4m})\text{N}(\text{R}^{4n})\text{R}^{4o}$, где R^{4a} предпочтительно обозначает H или C_1 - C_8 -алкил (например, метил) и R^{4f} и R^{4h} предпочтительно обозначают H. R^{4b} выбран из группы, включающей H и 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0- 3R^5 . R^{4b} более предпочтительно обозначает H или 4,5-дигидро-1H-имидазол.

В формуле (I) R^{4g} предпочтительно обозначает C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью SO_2R^{10} , CN или 0- 3R^5 . R^{4g} более предпочтительно обозначает метилен, замещенный пиридином, где пиридин необязательно замещен одной группой CN.

В формуле (I) R^{4g} также предпочтительно обозначает C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C_1 - C_8 -алкил, O- C_1 - C_8 -алкил, SO_2R^{10} , или -галоген, R^{4g} более предпочтительно обозначает фенил, который необязательно замещен одной группой OH или одной группой SO_2NH_2 .

В формуле (I) R^{4g} также предпочтительно обозначает C_7 - C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, O- C_1 - C_8 -алкил, галоген, C_6 - C_{10} -арил, SO_2R^{10} , CN, $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$ или O- C_6 - C_{10} -арил. R^{4g} более предпочтительно обозначает бензильную группу, необязательно замещенную одной группой OH или одной группой $-\text{C}(=\text{NH})\text{NH}_2$.

В формуле (I) R^{4g} также предпочтительно обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0- 3R^5 ; R^{4g} более предпочтительно обозначает пиридин, необязательно замещенный с помощью CN, или пирролидин, замещенный $\text{C}(\text{O})$ - C_6 - C_{10} -арилом, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, $-\text{COOH}$, C_1 - C_8 -алкил, O- C_1 - C_8 -алкил, -галоген, или SO_2R^{10} . Предпочтительно, если $\text{C}(\text{O})$ - C_6 - C_{10} -арил представляет собой $\text{C}(\text{O})$ -бензойную кислоту.

В формуле (I) R^{4m} обозначает CN.

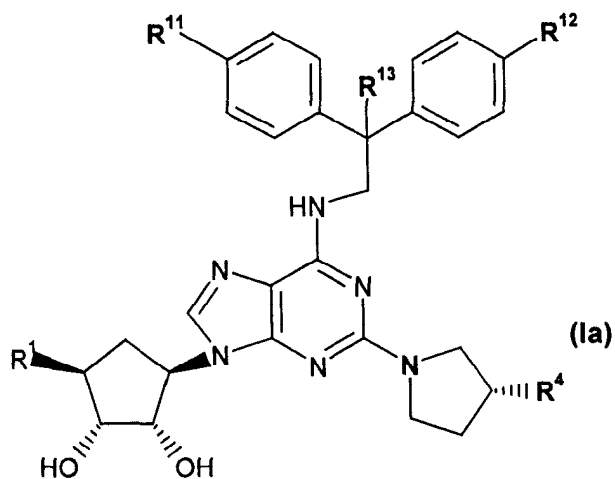
В формуле (I) R^{4n} обозначает H или C_1 - C_8 -алкил. Предпочтительно, если R^{4n} обозначает H.

В формуле (I) R^{4o} обозначает H, C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью SO_2R^{10} , CN или 0-3 R^5 , C_1 - C_8 -алкоксигруппу, C_7 - C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, O- C_1 - C_8 -алкил, галоген C_6 - C_{10} -арил или O- C_6 - C_{10} -арил, C_1 - C_8 -алкоксигруппу, C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C_1 - C_8 -алкил, O- C_1 - C_8 -алкил SO_2R^{10} или –галоген. R^{4o} более предпочтительно обозначает метилен, замещенный незамещенным пиридином, или фенил, необязательно замещенный с помощью SO_2NH_2 .

В формуле (I) R^{4q} предпочтительно обозначает фенил, замещенный с помощью OH, $C(=NH)NH_2$ или SO_2NH_2 .

В формуле (I) R^{4q} также предпочтительно обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3 R^5 . Предпочтительно, если R^{4q} обозначает 6-членную гетероциклическую группу (например, пиридин), замещенную 6-членной гетероциклической группой (например, морфолин).

Другим объектом настоящего изобретения являются соединения формулы Ia



в которой

R^1 обозначает $\text{NHCO}_2\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил или $\text{NH C(O) C}_1\text{-C}_8$ -гидроксиалкил;

R^4 обозначает $\text{NR}^{4f}\text{C(O)NR}^{4g}\text{R}^{4h}$, $\text{NR}^{4a}\text{R}^{4b}$, NHC(O)R^{4q} и $\text{NHC(=NR}^{4m})\text{N(R}^{4n})\text{R}^{4o}$;

R^{4a} выбран из группы, включающей H и $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил;

R^{4b} выбран из группы, включающей H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил и 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3 R^5 ;

R^{4f} и R^{4h} обозначают H;

R^{4g} обозначает $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью CN, или

R^{4g} обозначает $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или SO_2R^{10} , или

R^{4g} обозначает $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH - C(=NH)NH_2 , или

R^{4g} обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3 R^5 ;

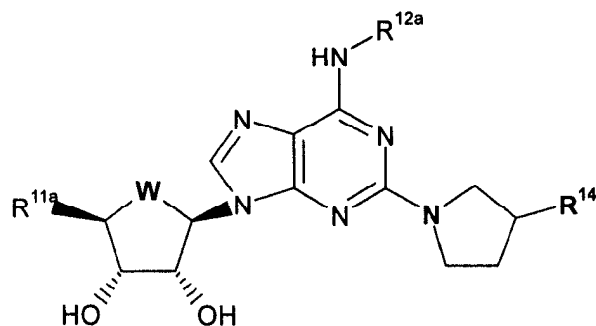
R^{4m} обозначает CN;

R^{4n} обозначает H;

R^{4o} обозначает H, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую

по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью SO_2R^{10} , $\text{C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH , $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, галоген, $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил или $\text{O-C}_6\text{-C}_{10}$ -арил; R^{4a} обозначает $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH , C(=NH)NH_2 или SO_2NH_2 или 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу; R^5 обозначает $\text{C(O)-C}_6\text{-C}_{10}$ -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH , $-\text{COOH}$, $\text{C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, -галоген, или SO_2R^{10} ; R^{10} обозначает NH_2 ; R^{11} и R^{12} независимо выбраны из группы, включающей H , OH , галоген и $\text{O-C}_1\text{-C}_8$ -алкил; и R^{13} выбран из группы, включающей H и OH .

Объектом настоящего изобретения являются соединения формулы (II) или их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли,



(II) ,

в которой

W обозначает CH_2 или O , при условии, что, если W обозначает O , то R^{11a} не является заместителем, связанным с атомом N ;

R^{11a} обозначает $-\text{NH}_2$, $-\text{NH-C}_1\text{-C}_8$ -алкилкарбонил, $-\text{NH-C}_3\text{-C}_8$ -циклоалкилкарбонил, $-\text{NHSO}_2\text{-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, $-\text{NH-C}_7\text{-C}_{14}$ -арилалкилкарбонил или $-\text{NHC(=O)-C(=O)-NH-C}_1\text{-C}_8$ -алкил, необязательно замещенный с помощью R^{11b} , или

R^{11a} выбран из группы, включающей CH_2OH , $CH_2-O-C_1-C_8$ -алкил, $C(O)-O-C_1-C_8$ -алкил, $C(O)NH_2$ и $C(O)-NH-C_1-C_8$ -алкил;

R^{11b} обозначает 3- – 12-членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, указанное 3- – 12-членное гетероциклическое кольцо, необязательно содержит в качестве заместителей галоген, цианогруппу, оксогруппу, гидроксигруппу, карбоксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, C_1-C_8 -алкил, C_1-C_8 -алкилсульфонил, аминокарбонил, C_1-C_8 -алкилкарбонил или C_1-C_8 -алкоксигруппу, необязательно замещенную аминокарбонилем;

R^{12a} обозначает C_1-C_8 -алкил, содержащий в качестве заместителей OH , галоген C_6-C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH , SO_2R^{10} , SC_1-C_8 -алкил, CN , галоген, $O-C_7-C_{14}$ -арилалкил или $O-C_1-C_8$ -алкил, C_3-C_{15} -карбоциклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей $O-C_7-C_{14}$ -арилалкил, C_3-C_{15} -карбоциклическую группу, $O-C_1-C_8$ -алкил, C_2-C_8 -алкенил, C_2-C_8 -алкинил или C_1-C_8 -алкил, $O-C_1-C_8$ -алкил, $-SO_2-C_1-C_8$ -алкил, 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, и эта группа необязательно замещена 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащей от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, C_7-C_{14} -арилалкил или C_6-C_{14} -арил, необязательно замещенный $O-C_7-C_{14}$ -арилалкилом, или

R^{12a} обозначает C_3-C_{15} -карбоциклическую группу, необязательно содержащую в качестве заместителей $O-C_7-C_{14}$ -арилалкил, C_3-C_{15} -карбоциклическую группу, $O-C_1-C_8$ -алкил, или C_1-C_8 -алкил, или

R^{12a} обозначает 3- – 12-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, и эта группа необязательно замещена 3- – 12-членной гетероциклической группой, содержащей от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащей от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу,

С₇-С₁₄-арилалкил или С₆-С₁₄-арил, необязательно замещенный О-С₇-С₁₄-арилалкилом;

5 R^{14} выбран из группы, включающей $NR^{14a}R^{14b}$, $NR^{14f}C(O)NR^{14g}R^{14h}$, $NHC(O)R^{14q}$ и $NHC(=NR^{14m})N(R^{14n})R^{14o}$;

R^{14a} , R^{14c} , R^{14f} , R^{14h} и R^{14i} независимо обозначают Н, С₁-С₈-алкил или С₆-С₁₀-арил;

10 R^{14b} обозначает Н, С₁-С₈-алкил, 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R¹⁵ или С₆-С₁₀-арила;

R^{14g} обозначает С₁-С₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей SO₂R¹⁶, CN или 0-3R¹⁵, или

25 R^{14g} обозначает С₆-С₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, С₁-С₈-алкил, О-С₁-С₈-алкил, SO₂R¹⁶ или -галоген, или

R^{14g} обозначает С₇-С₁₄-арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, О-С₁-С₈-алкил, галоген, С₆-С₁₀-арил, SO₂R¹⁶, CN, -C(=NH)NH₂ или О-С₆-С₁₀-арил, или

R^{14g} обозначает 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R¹⁵;

R^{14m} обозначает CN;

R^{14n} обозначает Н или С₁-С₈-алкил;

40 R^{14o} обозначает Н, С₁-С₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН или 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей SO₂R¹⁶, CN или 0-3R¹⁵, С₁-С₈-алкоксигруппу, С₇-С₁₄-арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН, О-С₁-С₈-алкил, галоген С₆-С₁₀-арил или О-С₆-С₁₀-арил, С₁-С₈-алкоксигруппу, С₆-С₁₀-арил, необязательно

содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил SO₂R¹⁶ или -галоген;

R^{14p} обозначает H, C₁-C₈-алкил или C₇-C₁₄-арилалкил;

R^{14q} обозначает 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей 0-3R¹⁵ или 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R¹⁵;

R¹⁵ выбран из группы, включающей CN и галоген, O-C₁-C₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей галоген, C(O)-C₆-C₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, -COOH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил, -галоген, или SO₂R¹⁶; и

R¹⁶ обозначает C₁-C₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей галоген, C₆-C₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил или -галоген, или NR^{14a}R^{14b}.

В формуле (II) R^{11a} предпочтительно обозначает 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 4 кольцевых атомов азота и необязательно содержащую от 1 до 4 других гетероатомов, выбранных из группы, включающей кислород и серу, и эта группа необязательно содержит в качестве заместителей оксогруппу, C₁-C₈-алкоксигруппу, C₆-C₁₀-арил, R^{11b} или C₁-C₈-алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой. R^{11a} более предпочтительно обозначает тетразол, замещенный этильной группой, или триазол замещенный этанольной группой.

В формуле (II) R^{11a} также предпочтительно обозначает -NH-C₁-C₈-алкилкарбонил или -NH-C₃-C₈-циклоалкилкарбонил. -NH-C₁-C₈-алкилкарбонильная группа более предпочтительно обозначает ацетамидную группу или пропионамидную группу. -NH-C₃-C₈-Циклоалкилкарбонил предпочтительно представляет собой радикал амида циклобутанкарбоновой кислоты.

В формуле (II) R^{11a} также предпочтительно обозначает C(O)-NH-C₁-C₈-алкил, более предпочтительно - C(O)-NH-этил.

В формуле (II) R^{12a} предпочтительно выбран из группы, включающей C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, галоген или C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или O- C_1 - C_8 -алкил, предпочтительно, если C_6 - C_{10} -арил представляет собой фенил, содержащий в качестве заместителей OCH_3 или OH.

В формуле (II) R^{14} предпочтительно обозначает $NR^{14f}C(O)NR^{14g}R^{14h}$, $NR^{14a}NR^{14b}$, $NHC(O)R^{14q}$ или $NHC(=NR^{14m})N(R^{14n})R^{14o}$, где R^{14a} предпочтительно обозначает H или C_1 - C_8 -алкил (например, метил) и R^{14f} и R^{14h} предпочтительно обозначают H. R^{14b} выбран из группы, включающей H и 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3 R^{15} . R^{14b} предпочтительно обозначает H или 4,5-дигидро-1H-имидазол.

В формуле (II) R^{14g} обозначает C_1 - C_8 -алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей SO_2R^{16} , CN или 0-3 R^{15} . R^{14g} более предпочтительно обозначает метилен, замещенный пиридином, где пиридин необязательно замещен с помощью CN.

В формуле (II) R^{14g} также предпочтительно обозначает C_6 - C_{10} -арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C_1 - C_8 -алкил, O- C_1 - C_8 -алкил, SO_2R^{16} , или -галоген, R^{14g} более предпочтительно обозначает фенил, который необязательно замещен с помощью OH или SO_2NH_2 .

В формуле (II) R^{14g} также предпочтительно обозначает C_7 - C_{14} -арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, O- C_1 - C_8 -алкил, галоген, C_6 - C_{10} -арил, SO_2R^{16} , CN, $-C(=NH)NH_2$ или O- C_6 - C_{10} -арил. R^{14g} более предпочтительно обозначает бензильную группу, необязательно замещенную с помощью OH или $-C(=NH)NH_2$.

В формуле (II) R^{14g} также предпочтительно обозначает 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3 R^{15} ; R^{14g} более предпочтительно

обозначает пиридин, необязательно замещенный с помощью CN, или пирролидин, замещенный C(O)-C₆-C₁₀-арилом, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, -COOH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил, -галоген, или SO₂R¹⁶. Предпочтительно, если C(O)-C₆-C₁₀-арил представляет собой C(O)-бензойную кислоту.

В формуле (II) R^{14m} обозначает CN.

В формуле (II) R¹⁴ⁿ обозначает H или C₁-C₈-алкил. Предпочтительно, если R¹⁴ⁿ обозначает H.

В формуле (II) R^{14o} обозначает H, C₁-C₈-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH или 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей SO₂R¹⁶, CN или 0-3R¹⁵, C₁-C₈-алкоксигруппу, C₇-C₁₄-арилалкил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, O-C₁-C₈-алкил, галоген C₆-C₁₀-арил или O-C₆-C₁₀-арил, C₁-C₈-алкоксигруппу, C₆-C₁₀-арил, необязательно содержащий в качестве заместителей OH, C₁-C₈-алкил, O-C₁-C₈-алкил SO₂R¹⁶ или –галоген. R^{14o} более предпочтительно обозначает метилен, замещенный незамещенным пиридином, или фенил, необязательно замещенный с помощью SO₂NH₂.

В формуле (II) R^{14q} обозначает 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно содержащую в качестве заместителей 3- – 10-членную гетероциклическую группу, содержащую по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу, необязательно замещенную с помощью 0-3R¹⁵. Предпочтительно, если R^{14q} обозначает 6-членную гетероциклическую группу (например, пиридин), замещенную 6-членной гетероциклической группой (например, морфолин).

ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Термины, использующиеся в настоящем описании, обладают следующими значениями:

"Необязательно замещенная" означает группу, замещенную в одном или большем количестве положений любым одним или любой комбинацией радикалов, указанных ниже в настоящем изобретении.

"Галоген" при использовании в настоящем изобретении может представлять собой фтор, хлор, бром или йод. Предпочтительным галогеном является хлор.

"C₁-C₈-Алкил" при использовании в настоящем изобретении означает обладающий линейной или разветвленной цепью алкил, содержащий 1-8 атомов углерода. Предпочтительно, если C₁-C₈-алкил представляет собой C₁-C₄-алкил.

"C₁-C₈-Алкоксигруппа" при использовании в настоящем изобретении обладающую линейной или разветвленной цепью алкоксигруппу, содержащую 1-8 атомов углерода. Предпочтительно, если C₁-C₈-алкоксигруппа представляет собой C₁-C₄-алкоксигруппу.

"C₃-C₈-Циклоалкил" при использовании в настоящем изобретении означает циклоалкил, содержащий 3-8 кольцевых атомов углерода, например, моноциклическую группу, такую как циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил или циклооктил, любая из которых может быть замещена одной или большим количеством, обычно одной или двумя C₁-C₄-алкильными группами; или бициклическую группу, такую как бициклогептил или бициклооктил.

"C₁-C₈-Алкиламиногруппа" и "ди(C₁-C₈-алкил)аминогруппа" при использовании в настоящем изобретении означает аминогруппу, замещенную соответственно одной или двумя C₁-C₈-алкильными группами, определенными выше в настоящем изобретении, которые могут быть одинаковыми или разными.

"C₁-C₈-Алкилкарбонил" и "C₁-C₈-алкоксикарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает C₁-C₈-алкил или C₁-C₈-алкоксигруппу, соответственно, определенную выше в настоящем изобретении, присоединенную через атом углерода к карбонильной группе.

"C₆-C₁₀-Арил" при использовании в настоящем изобретении означает одновалентную карбоциклическую ароматическую группу, которая содержит 6-10 атомов углерода и которая может представлять собой, например, моноциклическую группу, такую как фенил; или бициклическую группу, такую как нафтил.

"C₇-C₁₄-Арилалкил" при использовании в настоящем изобретении означает алкил, например, C₁-C₄-алкил, определенный выше в настоящем изобретении, замещенный C₆-C₁₀-арилом, определенным выше в настоящем изобретении.
Предпочтительно, если C₇-C₁₄-арилалкил представляет собой C₇-C₁₀-арилалкил, такой как фенил-C₁-C₄-алкил.

"C₁-C₈-Алкиламинокарбонил" и "C₃-C₈-циклоалкиламинокарбонил" при использовании в настоящем изобретении означает C₁-C₈-алкиламиногруппу и C₃-C₈-циклоалкиламиногруппу соответственно, определенную выше в настоящем изобретении, присоединенную через атом углерода к карбонильной группе. Предпочтительным C₁-C₈-алкиламинокарбонил и C₃-C₈-циклоалкиламинокарбонил являются C₁-C₄-алкиламинокарбонил и C₃-C₈-циклоалкиламинокарбонил соответственно.

"C₅-C₁₅-Карбоциклическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает карбоциклическую группу, содержащую от 5 до 15 кольцевых атомов углерода, например, моноциклическую группу, ароматическую или неароматическую, такую как циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил или фенил, или бициклическую группу, такую как бициклооктил, бициклононил, бициклодецил, инданил или инденил, также любая из которых может быть замещена одной или большим количеством, обычно одной или двумя C₁-C₄-алкильными группами. Предпочтительно, если C₅-C₁₅-карбоциклическая группа представляет собой C₅-C₁₀-карбоциклическую группу, предпочтительно - фенил, циклогексил или инданил. C₅-C₁₅-Карбоциклическая группа может быть замещенной или незамещенной. Предпочтительные заместители гетероциклического кольца включают галоген, цианогруппу, ОН, карбоксигруппу, аминогруппу, аминокарбонил, нитрогруппу, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкоксигруппу и C₃-C₁₀-циклоалкил, предпочтительно - ОН или аминогруппу.

"C₃-C₁₅-Карбоциклическая группа" при использовании в настоящем изобретении означает карбоциклическую группу, содержащую 3-15 кольцевых атомов углерода, например, моноциклическую группу, ароматическую или неароматическую, такую как циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил или фенил; или бициклическую группу, такую как бициклооктил, бициклононил, бициклодецил, инданил или инденил, также любая из которых

может быть замещена одной или большим количеством, обычно одной или двумя C_1 - C_4 -алкильными группами. Предпочтительно, если C_3 - C_{15} -карбоциклическая группа представляет собой C_5 - C_{10} -карбоциклическую группу, предпочтительно - фенил, циклогексил или инданил. C_5 - C_{15} -Карбоциклическая группа может быть замещенной или незамещенной. Заместители гетероциклического кольца включают галоген, цианогруппу, ОН, карбоксигруппу, аминогруппу, аминокарбонил, нитрогруппу, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкоксигруппу и C_3 - C_{10} -циклоалкил.

"3- – 12-Членное гетероциклическое кольцо, содержащее по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу" при использовании в настоящем изобретении может означать, например, фуран, пиррол, пирролидин, пиразол, имидазол, триазол, изотриазол, тетразол, тиадиазол, изотиазол, оксадиазол, пиридин, пиперидин, пиразин, оксазол, изоксазол, пиразин, пиридазин, пиримидин, пиперазин, пирролидин, морфолино, триазин, оксазин или тиазол. Предпочтительные гетероциклические кольца включают пиперазин, пирролидин, морфолино, имидазол, изотриазол, пиразол, тетразол, тиазол, триазол, тиадиазол, пиридин, пиперидин, пиразин, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол и азетидин. 3- – 12-Членное гетероциклическое кольцо может быть замещенным или незамещенным.

"5- или 6-Членная гетероциклическая группа, содержащая по меньшей мере один кольцевой гетероатом, выбранный из группы, включающей азот, кислород и серу" при использовании в настоящем изобретении может означать, например, насыщенную или ненасыщенную гетероциклическую группу, такую как фуранил, пирролил, пирролидинил, пиразолил, имидазолил, триазолил, изотриазолил, тетразолил, тиадиазолил, изотиазолил, оксадиазолил, пиридинил, пиперидинил, пиразинил, оксазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, пиримидинил, пиперазинил, пирролидинил, морфолинил, триазинил, оксазинил или тиазолил. Предпочтительные 5- или 6-членные гетероциклические группы включают пиразолил, имидазолил, пирролидинил, пиридинил и пиперидинил. 5- или 6-Членная гетероциклическая группа может быть замещенной или незамещенной. Предпочтительные заместители включают галоген, цианогруппу, оксогруппу, ОН, карбоксигруппу, аминогруппу, нитрогруппу, C_1 - C_8 -алкил (необязательно замещенный гидроксигруппой), C_1 - C_8 -алкилсульфонил,

аминокарбонил, C₁-C₈-алкилкарбонил, C₁-C₈-алкоксикарбонил и C₁-C₈-алкоксигруппу, необязательно замещенную аминокарбонилем. Особенно предпочтительные заместители включают хлор, цианогруппу, карбоксигруппу, 5 аминоксигруппу, C₁-C₈-алкоксикарбонил, C₁-C₄-алкоксигруппу и C₁-C₄-алкил, необязательно содержащий в качестве заместителей ОН.

В настоящем описании и приведенной ниже формуле изобретения, если из 10 контекста не следует иное, слово "включает" или его варианты, такие как "включающий", следует понимать, как включение указанного целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий, но не исключение любого другого 15 целого числа или стадии, или группы целых чисел или стадий. Как должен понимать специалист в данной области техники, только комбинации заместителей, которые химически возможны, являются вариантами 20 осуществления настоящего изобретения.

Особенно предпочтительными конкретными соединениями формулы (I) и формулы (II) являются описанные ниже в настоящем изобретении в примерах.

25 Стереоизомерами являются такие соединения, в которых содержится асимметрический атом углерода. Эти соединения существуют в отдельных индивидуальных оптически активных изомерных формах или в виде их смесей, например, в виде смесей диастереоизомеров. Настоящее изобретение включает и 30 отдельные оптически активные изомеры R и S, и их смеси. Отдельные изомеры можно разделить по методикам, хорошо известным специалистам в данной области техники, например, с помощью хиральной высокоэффективной 35 жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

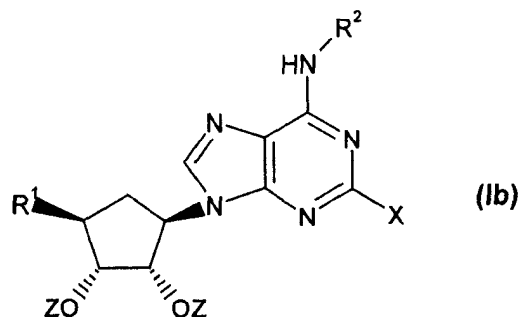
Таутомерами являются один из двух или большего количества изомеров, которые находятся в равновесии и легко превращаются друг в друга.

40 Соединения, предлагаемые в настоящем изобретении, могут находиться в несольватированных и сольватированных формах. Термин "сольват" используется в настоящем изобретении для описания молекулярного комплекса, содержащего соединение, предлагаемое в настоящем изобретении, и одну или 45 большее количество молекул фармацевтически приемлемого растворителя, например, этанола. Термин "гидрат" используется, когда указанным растворителем является вода.

50 СИНТЕЗ

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, который включает стадии:

(i) реакции соединения формулы (Ib)



в которой

R^1 и R^2 являются такими, как определено в пункте 1 формулы изобретения;

Z обозначает H или защитную группу; и

X обозначает отщепляющуюся группу,

с соединением формулы (Ic)

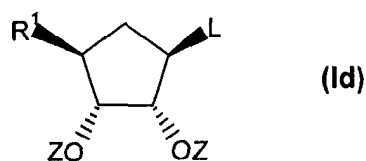


в которой

R^3 является таким, как определено в пункте 1 формулы изобретения; и

удаление любых защитных групп и выделение полученного соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединение формулы (Ic) можно получить по реакции соединения формулы (Id)

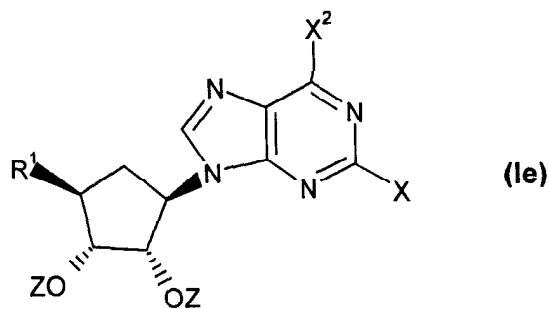


в которой

R^1 и Z являются такими, как определено в пункте 1 формулы изобретения; и

L обозначает отщепляющуюся группу или ее защищенное производное с 2,6-дигалогенпурином, например, 2,6-дихлорпурином,

с получением соединения формулы (Ie)



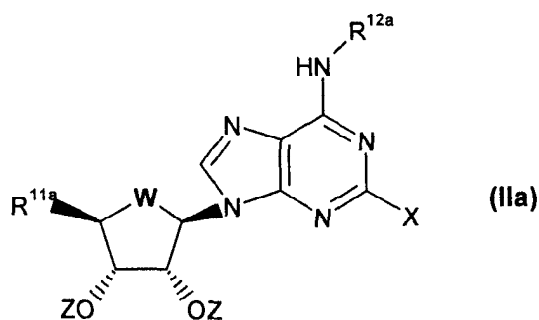
в которой

R^1 и Z определены в пункте 1 формулы изобретения; и
 X и X^2 обозначают галоген.

Соединение формулы (Ie) можно ввести в реакцию с R^2NH_2 при обычных условиях и получить соединение формулы (Ib).

Другим вариантом осуществления настоящего изобретения является способ получения соединений формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, который включает стадии:

(i) реакции соединения формулы (IIa)

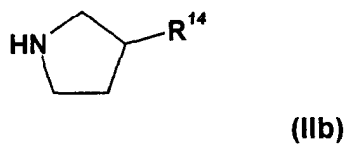


в которой

R^{11a} , W и R^{12a} являются такими, как определено в пункте 4 формулы изобретения;

Z обозначает H или защитную группу; и

X обозначает отщепляющуюся группу,
с соединением формулы (IIb)

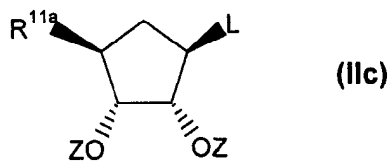


в которой

R^{14} является таким, как определено в пункте 1 формулы изобретения; и

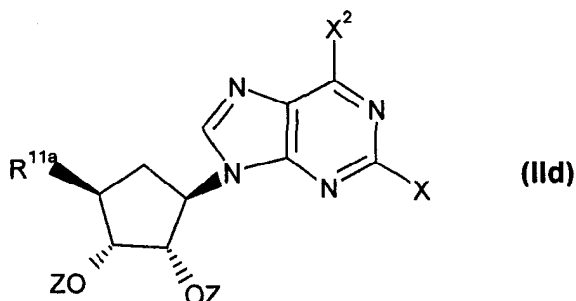
удаление любых защитных групп и выделение полученного соединения формулы (I) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли.

Соединение формулы (IIb) можно получить по реакции соединения формулы (IIc)



в которой

R^{11a} и Z являются такими, как определено выше в настоящем изобретении; и L обозначает отщепляющуюся группу или ее защищенное производное с 2,6-дигалогенпурином, например, 2,6-дихлорпурином, с получением соединения формулы (IId)



в которой

R^{11a} и Z являются такими, как определено выше в настоящем изобретении; и X и X^2 обозначают галоген.

Соединение формулы (IId) можно ввести в реакцию с R^2NH_2 при обычных условиях и получить соединение формулы (IIa).

Соединения формулы (I) и формулы (II) можно получить, например, по реакциям и методикам, описанным ниже и в примерах. Соединения формулы (I) и формулы (II) можно получить по методикам, аналогичным описанным в заявках авторов РСТ/EP2005/011344, GB 0500785.1 и GB 0505219.6. Эти реакции можно провести в растворителе, подходящем для использующихся реагентов и веществ и подходящем для проводимых превращений. Специалисты в области органического синтеза должны понимать, что функциональная группа, содержащаяся в молекуле, должна соответствовать предполагаемым превращениям. Иногда для этого нужно принять решение об изменении порядка

стадий синтеза или выбрать одну конкретную схему, а не другую, чтобы получить искомое соединение, предлагаемое в настоящем изобретении.

Различные заместители в промежуточных продуктах синтеза и конечных продуктах, приведенные на представленных ниже схемах реакций, могут содержаться в полностью измененном виде, в случае необходимости - с подходящими защитными группами, как это понимает специалист в данной области техники, или в виде предшественников, которые затем можно превратить в конечные формы по методикам, известным специалисту в данной области техники. Заместители также можно ввести на различных стадиях последовательности реакций синтеза или после завершения всех реакций синтеза. Во многих случаях обычно применяющиеся операции с функциональными группами можно использовать для превращения одного промежуточного продукта в другой промежуточный продукт или одного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) или одного соединения формулы (II) в другое соединение формулы (II). Примерами таких операций являются превращение сложного эфира или кетона в спирт, превращение сложного эфира в кетон; взаимопревращения сложных эфиров, кислот и амидов; алкилирование, ацилирование и сульфирование спиртов и аминов; и многие другие. Заместители также можно ввести по обычным реакциям, таким как алкилирование, ацилирование, галогенирование или окисление. Такие операции хорошо известны в данной области техники и методики таких операций описаны в справочной литературе. Некоторыми справочниками, в которых приведены примеры и ссылки на первоисточники по органическому синтезу для многих операций с функциональными группами, а также на другие превращения, обычно использующиеся в области органического синтеза, являются March's Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley and Chichester, Eds. (2001); Comprehensive Organic Transformations, Larock, Ed., VCH (1989); Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Katritzky et al. (series editors), Pergamon (1995); и Comprehensive Organic Synthesis, Trost and Fleming (series editors), Pergamon (1991). Также следует понимать, что другим важным аспектом планирования любого пути синтеза является разумный выбор защитных групп, использующихся для защиты реакционноспособных функциональных групп, содержащихся в соединениях, предлагаемых в

настоящем изобретении. Несколько защитных групп для одной и той же молекулы можно выбрать так, чтобы в зависимости от необходимого конечного продукта каждую из этих защитных групп можно было бы или удалить без
5 удаления других защитных групп той же молекулы, или удалить несколько защитных групп на одной стадии реакции. Авторитетное описание многих возможных методик, предназначенных для подготовленного специалиста, приведено в публикации T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups In Organic Synthesis*, Wiley and Sons, 1999. Специалисты в данной области техники должны понимать, что только комбинации заместителей, которые химически
10 возможны, являются вариантами осуществления настоящего изобретения.

Соединения формулы (I) и формулы (II) в свободной форме по обычным методикам можно превратить в соль и наоборот. Соединения в свободной форме или в форме соли можно получить в виде гидратов или сольватов, содержащих
20 растворитель, использовавшийся для кристаллизации. Соединения формулы I можно извлечь из реакционных смесей и очистить по обычным методикам. Изомеры, такие как стереоизомеры, можно получить по обычным методикам, например, с помощью фракционной кристаллизации или асимметрического
25 синтеза из соответствующих асимметрично замещенных, например, оптически активных исходных веществ.

Соединения формулы (I) и формулы (II) и их фармацевтически приемлемые соли применимы в качестве лекарственных средств. В частности, они активируют аденозиновый рецептор A_{2A} , т. е. они действуют в качестве
30 агонистов рецептора A_{2A} . Их характеристики в качестве агонистов A_{2A} можно продемонстрировать с помощью исследования, описанного в публикации L. J. Murphree et al in *Molecular Pharmacology* 61, 455-462 (2002).

Соединения примеров, приведенных ниже в настоящем изобретении, по данным указанного выше исследования обладают значениями K_i , меньшими 1,0 мкМ. Например, соединения примеров 1, 14, 20, 36, 69, и 178 обладают
40 значениями K_i , равными 0,0083, 0,0025, 0,0016, 0,0030, 0,0043, и 0,0080 мкМ соответственно.

В связи с их способностью к активации аденозинового рецептора A_{2A} , соединения формулы I в свободной форме или в форме фармацевтически
50 приемлемой соли, ниже в настоящем изобретении также называемые

"средствами, предлагаемыми в настоящем изобретении", применимы для лечения патологических состояний, которые реагируют на активацию аденозинового рецептора A_{2A}, предпочтительно - воспалительных или аллергических состояний. Лечение в контексте настоящего изобретения может быть симптоматическим или профилактическим. В соответствии с этим средства, предлагаемые в настоящем изобретении, применимы для лечения воспалительных или обструктивных заболеваний дыхательных путей, приводящих, например, к уменьшению поражения тканей, воспаления дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности, ремоделирования или прогрессирования заболевания. Воспалительные или обструктивные патологические состояния и заболевания дыхательных путей к которым применимо настоящее изобретение, включают острое поражение легких (ОПЛ), острый респираторный дистресс синдром взрослых (ARDS), хроническое обструктивное легочное заболевание, заболевание дыхательных путей или легких (ХОЛЗ, ХОЗД, ХОЗЛ), включая хронический бронхит или связанное с ним диспноэ, эмфизему, а также обострение гиперреактивности дыхательных путей, явившееся следствием лечения другим лекарственным средством, в частности, другим средством ингаляционной терапии. Настоящее изобретение также относится к лечению бронхита любого типа или генеза, включая, например, острый, арахидный, катаральный, крупозный, хронический или гнойный туберкулезный бронхит. Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей, к которым относится настоящее изобретение, включают бронхоэктаз, пневмокониоз (воспалительное, обычно профессиональное, заболевание легких, часто сопровождающееся обструкцией дыхательных путей, хронической или острой, и вызываемое повторяющимся вдыханием пыли) любого типа или генеза, включая, например, алюминоз, антракоз, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз.

Другие воспалительные или обструктивные заболевания дыхательных путей к которым применимо настоящее изобретение включают астму любого типа или генеза, включая наследственную астму (неаллергическую) и приобретенную (аллергическую) астму, слабую, средней тяжести, тяжелую астму, бронхиальную астму, астму напряжения, профессиональную астму и астму, вызванную бактериальной инфекцией. Лечение астмы также следует

понимать, как включающее лечение субъектов, например, в возрасте менее 4 или 5 лет, у которых наблюдается свистящее дыхание и которым поставлен или может быть поставлен диагноз "бронхит младенцев", установившаяся категория 5 пациентов, вызывающих большую обеспокоенность медиков, которых в настоящее время часто называют страдающими от зарождающейся астмы или ранней стадии астмы. (Для удобства это конкретное астматическое состояние 10 часто называют "синдромом бронхита младенцев").

Профилактическая эффективность при лечении астмы проявляется в виде сниженной частоты или тяжести симптоматического приступа, например, 15 острого астматического или бронхосуживающего приступа, улучшении функции легких или улучшенной гиперреактивности дыхательных путей. Она также может проявляться в виде уменьшения потребности в другом, симптоматическом лечении, т. е. в лечении симптоматического приступа или предназначенном для 20 ограничения или подавления симптоматического приступа, когда он происходит, например, противовоспалительном (например, кортикостероидами) или бронхорасширяющем. Профилактическая эффективность при лечении астмы, в 25 частности, может проявляться у субъектов, подверженных "утренним приступам". "Утренний приступ" является установленным астматическим синдромом, обычным для значительной доли страдающих астмой и 30 характеризующимся приступом астмы, происходящим, например, примерно от 4 до 6 часов утра, т. е. в период времени, значительно удаленный от момента предыдущего введения симптоматического противоастматического средства.

Что касается их противовоспалительной активности, в особенности в 35 отношении ингибирования активации эозинофилов, средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения связанных с 40 эозинофилами нарушений, например, эозинофилии, в частности, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей (например, включающих болезненную инфильтрацию эозинофилов тканей легких), включая 45 гиперэозинофилию, поскольку она влияет на дыхательные пути и/или легкие, а также, например, связанных с эозинофилами нарушений дыхательных путей, следующих за синдромом Леффлера или одновременных с ним; эозинофильной пневмонии; заражения (в частности, многоклеточными) паразитами, (включая 50 тропическую эозинофилию), бронхолегочного аспергиллеза, нодозного

полиартериита (включая синдром Черджа-Строса), эозинофильной гранулемы и связанных с эозинофилами нарушений, влияющих на дыхательные пути, вызванных реакцией на лекарственное средство.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для лечения воспалительных или аллергических патологических состояний кожи, например, псориаза, контактного дерматита, атопического дерматита, гнездовой алопеции, многоформной эритемы, герпетриформного дерматита, склеродермы, витилиго, аллергического васкулита, уртикарии, буллезного пемфигоида, красной волчанки, пузырчатки, врожденного буллезного эпидермолиза и других воспалительных или аллергических патологических состояний кожи.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения других заболеваний или патологических состояний, в частности, заболеваний или патологических состояний, включающих воспалительный компонент, например, для лечения заболеваний и патологических состояний глаз, таких как конъюнктивит, сухой кератоконъюнктивит и весенний конъюнктивит, заболеваний, влияющих на нос, включая аллергический ринит, и воспалительного заболевания с участием аутоиммунных реакций или обладающих аутоиммунным компонентом или этиологией, включая аутоиммунные заболевания крови (например, гемолитической анемии, апластической анемии, истинной эритроцитарной анемии и идиопатической тромбоцитопении), системной красной волчанки, полихондрии, склеродермы, гранулематоза Вегенера, дерматомиозита, хронического активного гепатита, злокачественной миастении, синдрома Стивенса - Джонсона, идиопатического спру, аутоиммунного воспалительного заболевания кишечника (например, язвенного колита и болезни Крона), эндокринной офтальмопатии, диффузного токсического зоба, саркоидоза; альвеолита, хронического гиперчувствительного пневмонита, рассеянного склероза, первичного билиарного цирроза, увеита (переднего и заднего); сухого кератоконъюнктивита и весеннего конъюнктивита, интерстициального фиброза легких, псориатического артрита, и гломерулонефрита (с нефротическим синдромом и без него, например, включая идиопатический нефротический синдром или нефропатия с минимальными изменениями).

Кроме того, средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также можно применять для лечения муковисцидоза, легочной гипертензии, фиброза легких, воспалительной болезни кишечника, заживления ран, диабетической нефропатии, как это описано в WO 05/107463, уменьшения воспаления трансплантированной ткани, как это описано в US 2005/182018, воспалительных заболеваний, вызванных патогенными микроорганизмами, как это описано в WO 03/086408, и сердечно-сосудистых патологических состояний, как это описано в WO 03/029264.

Кроме того, средства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно применять для оценки тяжести стеноза коронарной артерии, как это описано в WO 00/078774 и применять вместе с радиоактивными визуализирующими реагентами для визуализации коронарной активности и применять в качестве дополнительно терапии вместе с ангиопластикой, как это описано в WO 00/78779.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в комбинации с ингибитором протеазы для предупреждения ишемии органа и реперфузионного поражения, как это описано в WO 05/003150, и в комбинации с антагонистом интегрина для устранения агрегации тромбоцитов, как это описано в WO 03/090733.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы для стимулирования заживления поражения эпителиальных клеток бронхов, как это описано в AJP-Lung 290: 849-855.

Другие заболевания или патологические состояния, которые можно лечить средствами, предлагаемыми в настоящем изобретении, включают диабет, например, сахарный диабет типа I (юношеский диабет) и сахарный диабет типа II, диарейные заболевания, ишемию/реперфузионные заболевания, ретинопатию, такую как диабетическая ретинопатия или гипербарическая вызванная кислородом ретинопатия, и патологические состояния, характеризующиеся повышенным внутриглазным давлением или секрецией внутриглазной жидкости, такие как глаукома, ишемическое поражение ткани/органа вследствие реперфузии, пролежней, в качестве средств стимулирования сна, в качестве средств для лечения демиелинизирующих заболеваний, например, рассеянного склероза, и в качестве нейрозащитных средств, например, при геморрагическом

поражении головного мозга и ишемическом-реперфузионном поражении спинного мозга.

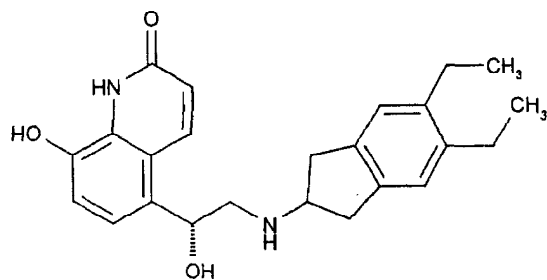
Эффективность средства, предлагаемого в настоящем изобретении, при подавлении воспалительных патологических состояний, например, воспалительных заболеваний дыхательных путей, можно продемонстрировать на моделях животных, например, модели мышей или крыс, предназначенных для исследования воспаления дыхательных путей или других воспалительных патологических состояний, например, как это описано в публикациях Szarka et al, J. Immunol. Methods (1997) 202:49-57; Renzi et al, Am. Rev. Respir. Dis. (1993) 148:932-939; Tsuyuki et al., J. Clin. Invest. (1995) 96:2924-2931; Cernadas et al (1999) Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 20:1-8; и Fozard et al (2002) European Journal of Pharmacological 438, 183-188.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, также применимы в качестве совместно применяющихся терапевтических средств, предназначенных для использования в комбинации с другими лекарственными веществами, такими как противовоспалительные, бронхорасширяющие или антигистаминные лекарственные вещества, предпочтительно - для лечения обструктивных или воспалительных заболеваний дыхательных путей, таких как указанные выше в настоящем изобретении, например, в качестве средств, усиливающих терапевтическую активность таких лекарственных средств, или в качестве средств, обеспечивающих снижение необходимой дозы или ослабление возможных побочных эффектов таких лекарственных средств. Средство, предлагаемое в настоящем изобретении, можно смешивать с другим лекарственным веществом в фиксированной фармацевтической композиции или можно вводить отдельно, до, одновременно или после другого лекарственного вещества.

В соответствии с этим настоящее изобретение включает комбинацию средства, предлагаемого в настоящем изобретении, описанного выше в настоящем изобретении, с противовоспалительным, бронхорасширяющим, антигистаминным или противокашлевым лекарственным веществом, указанное средство, предлагаемое в настоящем изобретении, и указанное лекарственное вещество находятся в одной или в разных фармацевтических композициях.

Подходящие противовоспалительные лекарственные средства включают стероиды, в частности, глюкокортикостероиды, такие как будезонид, бекламетазондипропионат, флутиказонпропионат, циклезонид или мометазонфуроат; или стероиды, описанные в WO 02/88167, WO 02/12266, WO 02/100879, WO 02/00679 (в особенности указанные в примерах 3, 11, 14, 17, 19, 26, 34, 37, 39, 51, 60, 67, 72, 73, 90, 99 и 101), WO 03/35668, WO 03/48181, WO 03/62259, WO 03/64445, WO 03/72592, WO 04/39827 и WO 04/66920; нестероидные агонисты глюкокортикоидного рецептора, такие как описанные в DE 10261874, WO 00/00531, WO 02/10143, WO 03/82280, WO 03/82787, WO 03/86294, WO 03/104195, WO 03/101932, WO 04/05229, WO 04/18429, WO 04/19935 и WO 04/26248; антагонисты LTB₄, такие как BIIL 284, CP-195543, DPC11870, LTB₄ этаноламид, LY 293111, LY 255283, CGS025019C, CP-195543, ONO-4057, SB 209247, SC-53228 и описанные в US 5451700; антагонисты LTD₄, такие как монтелукаст, пранлукаст, зафирлукаст, акколат, SR2640, Wy-48,252, ICI 198615, MK-571, LY-171883, Ro 24-5913 и L-648051; ингибиторы PDE₄, такие как циломиласт (арифло® GlaxoSmithKline), рофлумиласт (Byk Gulden), V-11294A (Napp), BAY19-8004 (Bayer), SCH-351591 (Schering-Plough), арофиллин (Almirall Prodesfarma), PD189659/PD168787 (Parke-Davis), AWD-12-281 (Asta Medica), CDC-801 (Celgene), SelCID(TM) CC-10004 (Celgene), VM554/UM565 (Vernalis), T-440 (Tanabe), KW-4490 (Kyowa Hakko Kogyo), а также описанные в WO 92/19594, WO 93/19749, WO 93/19750, WO 93/19751, WO 98/18796, WO 99/16766, WO 01/13953, WO 03/104204, WO 03/104205, WO 03/39544, WO 04/000814, WO 04/000839, WO 04/005258, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/018431, WO 04/018449, WO 04/018450, WO 04/018451, WO 04/018457, WO 04/018465, WO 04/019944, WO 04/019945, WO 04/045607 и WO 04/037805; антагонисты аденозинового рецептора A_{2B}, такие как описанные в WO 02/42298; и агонисты бета-2-адренорецептора, такие как албутерол (салбутамол), метапротеренол, тербуталин, салметерол, фенотерол, прокатерол и, предпочтительно, формотерол, кармотерол и их фармацевтически приемлемые соли, и соединения (в форме свободного основания, или соли, или сольвата) формулы I, указанные в WO 0075114, и этот документ включен в настоящее изобретение в качестве ссылки, предпочтительно - соединения,

указанные в приведенных в этой публикации примерах, предпочтительно -
соединение формулы



и их фармацевтически приемлемые соли, а также соединения (в форме
свободного основания, или соли, или сольвата) формулы I, указанные в WO
04/16601, и также соединения, указанные в EP 1440966, JP 05025045, WO
93/18007, WO 99/64035, US 2002/0055651, US 2005/0133417, US 2005/5159448,
WO 01/42193, WO 01/83462, WO 02/66422, WO 02/ 70490, WO 02/76933, WO
03/24439, WO 03/42160, WO 03/42164, WO 03/72539, WO 03/91204, WO
03/99764, WO 04/16578, WO 04/22547, WO 04/32921, WO 04/33412, WO
04/37768, WO 04/37773, WO 04/37807, WO 04/39762, WO 04/39766, WO 04/45618
WO 04/46083 , WO 04/80964, EP1460064, WO 04/087142, WO 04/089892, EP
01477167, US 2004/0242622, US 2004/0229904, WO 04/108675, WO 04/108676,
WO 05/033121, WO 05/040103, WO 05/044787, WO 05/058867, WO 05/065650,
WO 05/066140 и WO 05/07908.

Подходящие бронхорасширяющие лекарственные средства включают
антихолинергические или антимускариновые средства, в частности,
ипатропийбромид, окситропийбромид, тиотропиевые соли и CHF 4226 (Chiesi), и
гликопирролат, а также описанные в EP 424021, US 3714357, US 5171744, US
2005/171147, US 2005/182091, WO 01/04118, WO 02/00652, WO 02/51841, WO
02/53564, WO 03/00840, WO 03/33495, WO 03/53966, WO 03/87094, WO
04/018422, WO 04/05285 и WO 05/077361.

Подходящие обладающие двойным действием противовоспалительные и
бронхорасширяющие лекарственные средства включают обладающие двойным
действием агонисты бета-2-адренорецептора/антагонисты мускарина, такие как
раскрытые в US 2004/0167167, US 2004/0242622, US 2005/182092, WO 04/74246
и WO 04/74812.

Подходящие антигистаминные лекарственные вещества включают
цетиризингидрохлорид, ацетаминофен, клемастинфумарат, прометазин,

лоратидин, деслоратидин, дифенилгидрамин и фексофенадингидрохлорид, активастин, астемизол, азеластин, эбастин, эпинастин, мизоластин и тефенадин, а также раскрытые в JP 2004107299, WO 03/099807 и WO 04/026841.

Другими полезными комбинациями средств, предлагаемых в настоящем изобретении, с противовоспалительными лекарственными средствами являются комбинации с антагонистами хемокиновых рецепторов, например, CCR-1, CCR-2, CCR-3, CCR-4, CCR-5, CCR-6, CCR-7, CCR-8, CCR-9 и CCR10, CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, в особенности с антагонистами CCR-5, такими как выпускающиеся фирмой Schering-Plough антагонисты SC-351125, SCH-55700 и SCH-D, выпускающиеся фирмой Takeda антагонисты, такие как *N*-[[4-[[[6,7-дигидро-2-(4-метилфенил)-5*H*-бензоциклопентен-8-ил]карбонил]амино]фенил]-метил]тетрагидро-*N,N*-диметил-2*H*-пиран-4-аминийхлорид (ТАК-770), и антагонисты CCR-5, описанные в US 6166037 (в особенности в пунктах 18 и 19 формулы изобретения), WO 00/66558 (в особенности в пункте 8 формулы изобретения), WO 00/66559 (в особенности в пункте 9 формулы изобретения), WO 04/018425 и WO 04/026873.

В соответствии с приведенным выше настоящее изобретение также относится к способу лечения патологического состояния, реагирующего на активацию аденозинового рецептора A_{2A} , например, воспалительного или аллергического состояния, предпочтительно - воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей, который включает введение нуждающемуся в нем субъекту, предпочтительно - человеку, соединения формулы (I) или формулы (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли. Другим объектом настоящего изобретения является соединение формулы (I) или формулы (II), в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, предназначенное для применения для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения патологического состояния, реагирующего на активацию аденозинового рецептора A_{2A} , предпочтительно - воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

Средства, предлагаемые в настоящем изобретении, можно вводить любым подходящим путем, например, перорально, например, в виде таблетки или капсулы; парентерально, например, внутривенно; путем ингаляции, например,

для лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей; назально, например, для лечения аллергического ринита; местно на кожу, например, для лечения атопического дерматита; или ректально, например, для
5 лечения воспалительного заболевания кишечника.

Другим объектом настоящего изобретения также является фармацевтическая композиция, включающая соединения формулы (I) и формулы
10 (II) в свободной форме или в форме фармацевтически приемлемой соли, необязательно совместно с фармацевтически приемлемым для нее разбавителем или носителем. Композиция может содержать совместно применяющееся
15 терапевтическое средство, такое как противовоспалительное, бронхорасширяющее или антигистаминное лекарственное средство, как это описано выше в настоящем изобретении. Такие композиции можно получить с
20 использованием обычных разбавителей и инертных наполнителей и методик, известных в области фармацевтики. Так, дозированные формы для перорального введения могут представлять собой таблетки или капсулы. Препараты для
25 местного применения могут находиться в виде кремов, мазей, гелей или систем чрескожной доставки, например, пластырей. Композиции для ингаляции могут представлять собой аэрозоль или другие распыляемые препараты или сухие порошкообразные препараты.

Если композиция представляет собой аэрозольный препарат, то он предпочтительно содержит в качестве пропеллента, например, гидрофторалкан (HFA), такой как HFA134a или HFA227 или их смесь, и может содержать один
35 или большее количество сорастворителей, известных в данной области техники, таких как этанол (до 20 мас.%); и/или одно или большее количество поверхностно-активных веществ, таких как олеиновая кислота или сорбитантриолеат; и/или один или большее количество наполнителей, таких как
40 лактоза. Если композиция представляет собой сухой порошкообразный препарат, то она предпочтительно содержит, например, соединение формулы (I) или формулы (II), обладающее частицами диаметром до 10 мкм, необязательно
45 совместно с разбавителем или носителем, таким как лактоза, обладающим желательным распределением частиц по размерам, и соединение, которое способствует защите от ухудшения характеристик продукта вследствие
50 влажности, например, стеарат магния. Если композиция представляет собой

препарат для распыления, то она предпочтительно содержит, например, соединение формулы (I) или формулы (II), растворенное или суспендированное в разбавителе, содержащем воду, сорастворитель, такой как этанол или пропиленгликоль, и стабилизатор, которым может являться поверхностно-активное вещество.

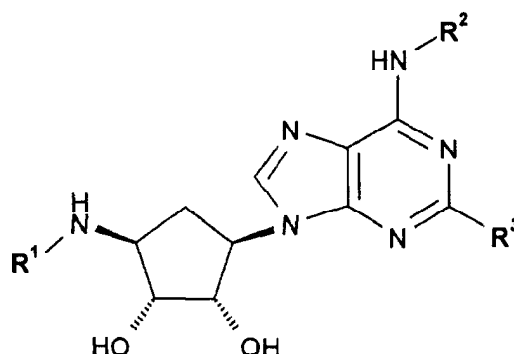
Настоящее изобретение включает (A) соединения формулы (I) или формулы (II) в пригодной для вдыхания форме, например, в виде аэрозоля или другой распыляемой композиции, или в виде вдыхаемого измельченного вещества, например, в микронизированной форме, (B) предназначенное для вдыхания лекарственное средство, включающее соединения формулы (I) или формулы (II) в пригодной для вдыхания форме; (C) фармацевтический продукт, включающий соединения формулы (I) или формулы (II) в пригодной для вдыхания форме вместо с устройством для ингаляции; и (D) устройство для ингаляции, содержащее соединения формулы (I) или формулы (II) в пригодной для вдыхания форме.

Дозировки соединений формулы (I) или формулы (II), используемые при практическом применении настоящего изобретения, разумеется, будут меняться в зависимости, например, от конкретного подвергающегося лечению патологического состояния, необходимого эффекта и пути введения. Обычно суточные дозы, подходящие для введения путем ингаляции, составляют примерно от 0,005 до 10 мг, а для перорального введения подходящие суточные дозы обычно составляют примерно от 0,05 до 100 мг.

Настоящее изобретение иллюстрируется приведенными ниже примерами.

ПРИМЕРЫ

Предпочтительные соединения формулы I



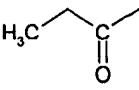
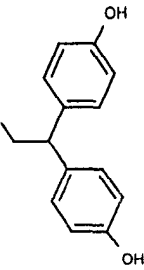
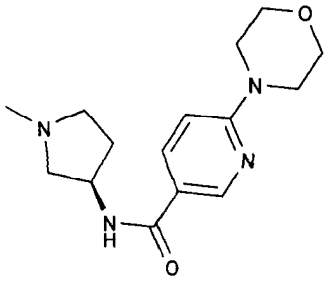
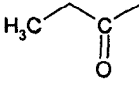
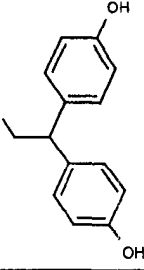
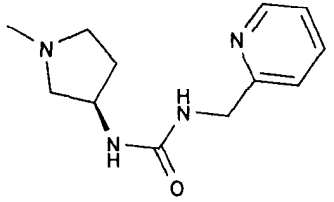
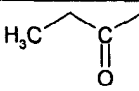
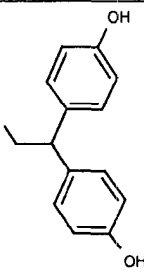
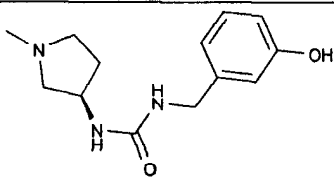
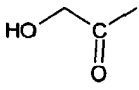
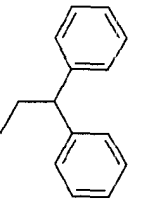
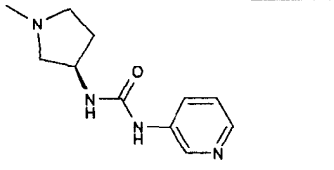
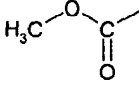
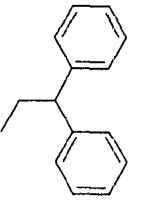
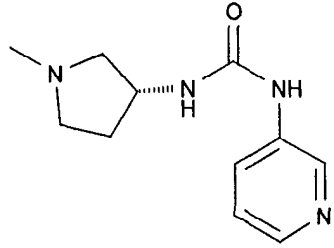
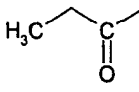
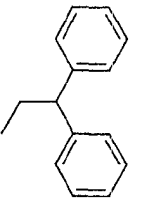
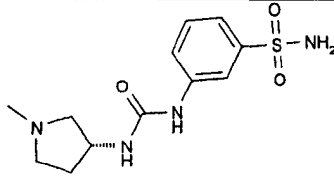
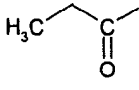
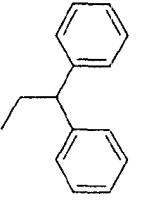
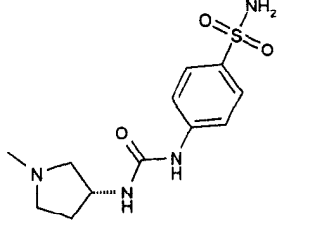
приведены в представленной ниже таблице 1.

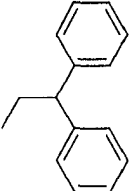
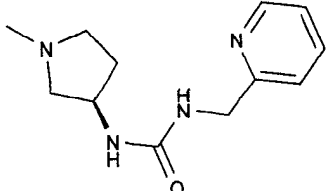
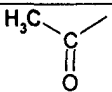
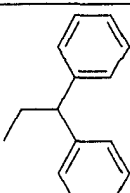
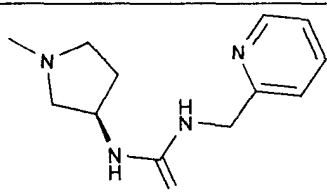
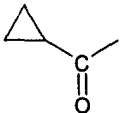
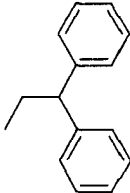
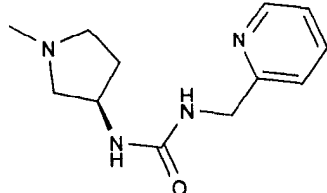
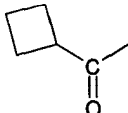
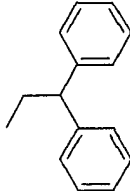
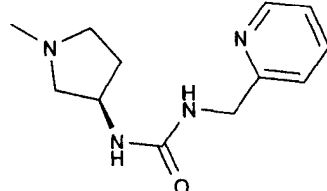
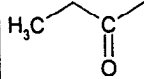
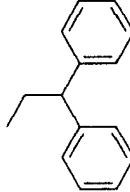
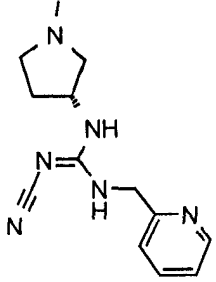
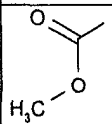
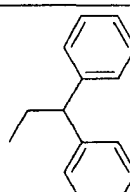
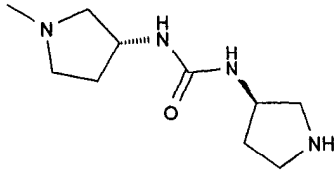
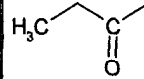
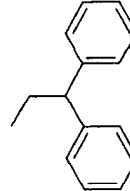
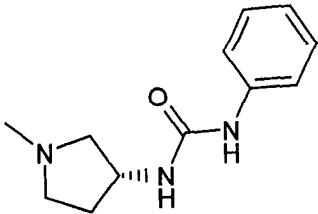
ТАБЛИЦА 1

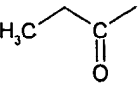
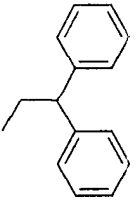
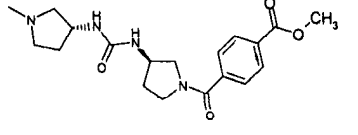
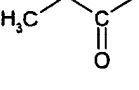
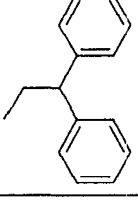
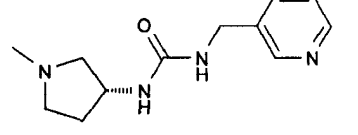
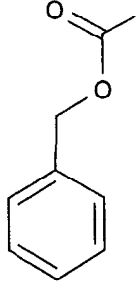
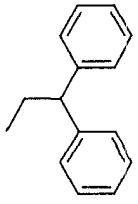
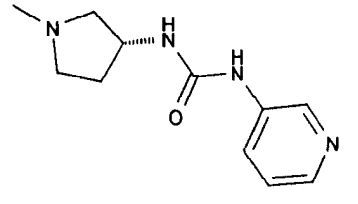
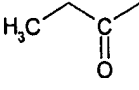
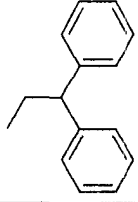
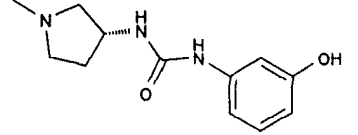
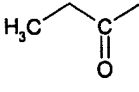
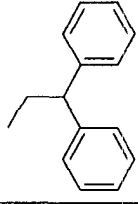
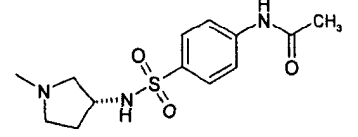
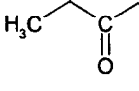
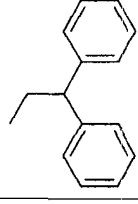
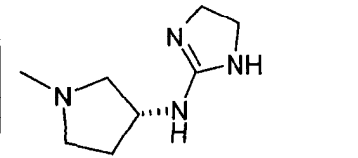
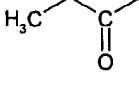
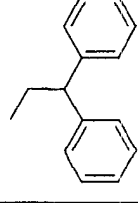
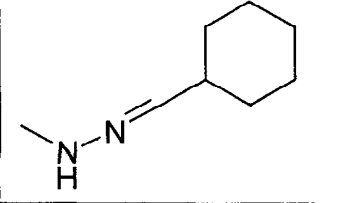
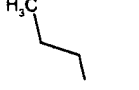
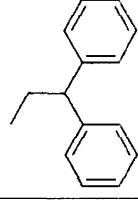
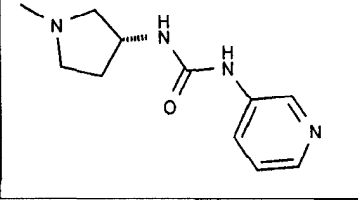
Пример	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

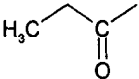
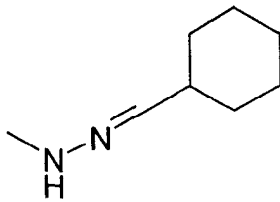
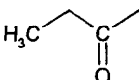
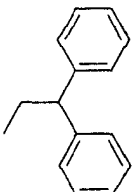
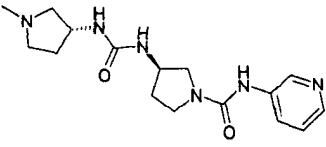
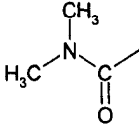
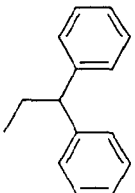
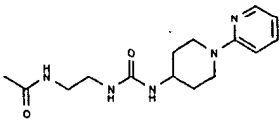
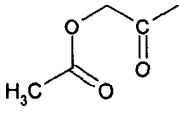
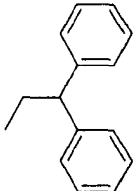
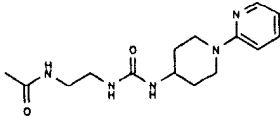
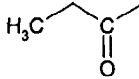
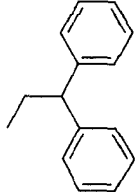
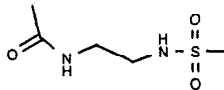
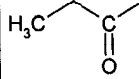
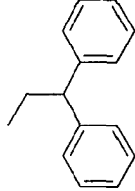
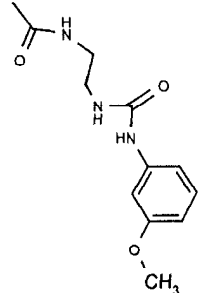
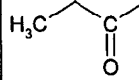
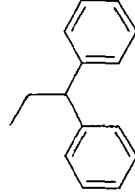
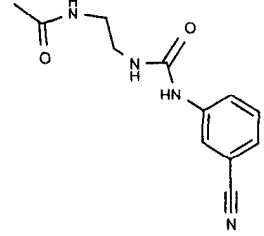
Пример	R ¹	R ²	R ³
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			

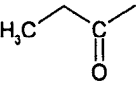
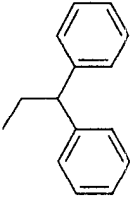
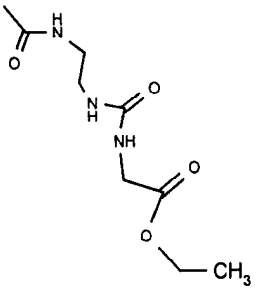
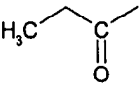
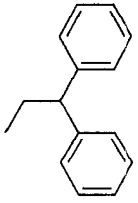
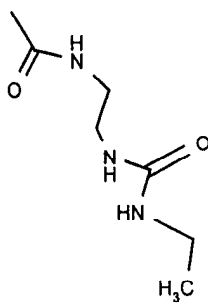
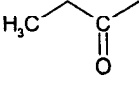
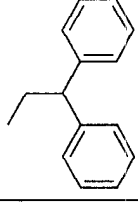
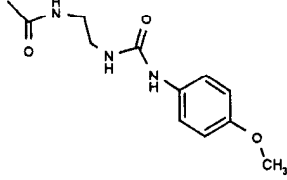
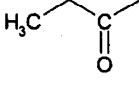
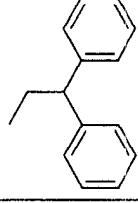
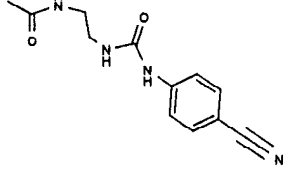
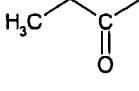
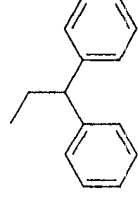
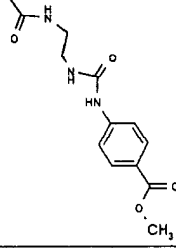
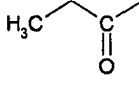
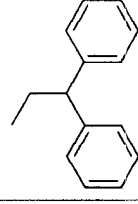
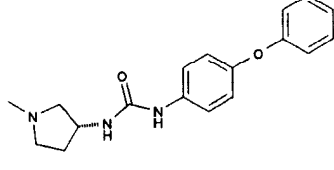
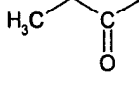
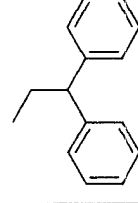
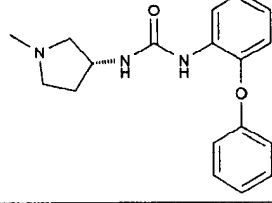
Пример	R ¹	R ²	R ³
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			

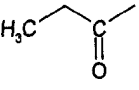
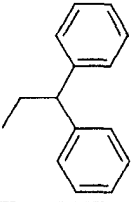
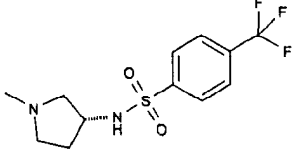
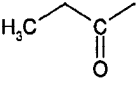
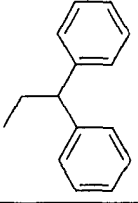
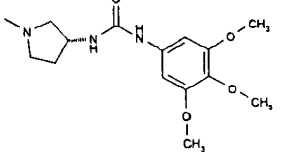
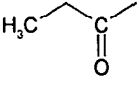
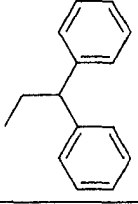
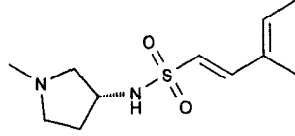
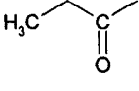
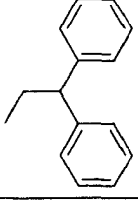
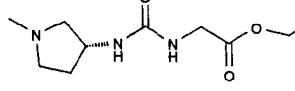
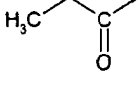
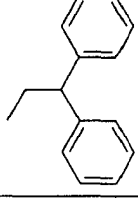
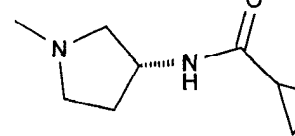
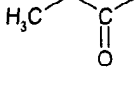
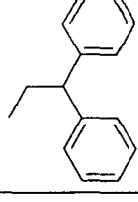
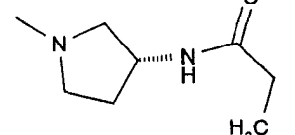
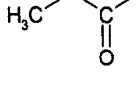
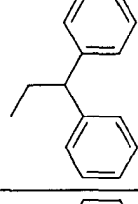
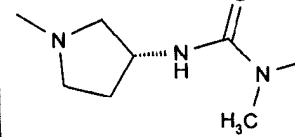
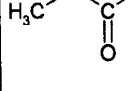
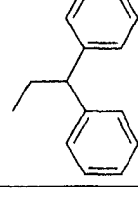
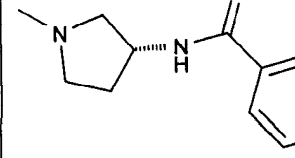
Пример	R ¹	R ²	R ³
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

Пример	R ¹	R ²	R ³
29	H-		
30			
31			
32			
33			
34			
35			

Пример	R ¹	R ²	R ³
36			
37			
38			
39			
40			
41			
42			
43			

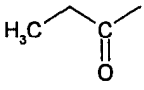
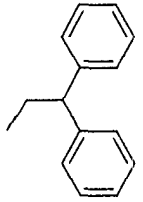
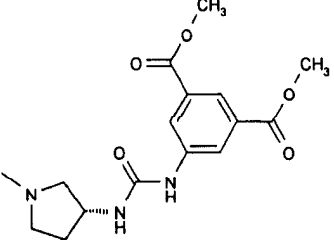
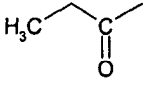
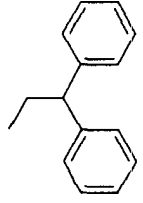
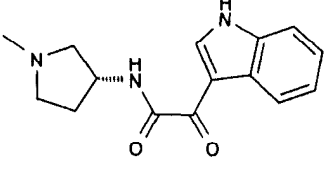
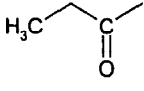
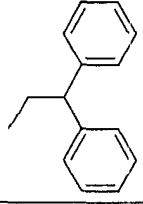
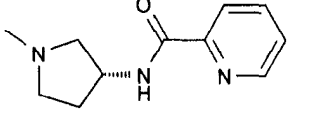
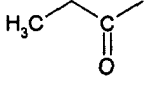
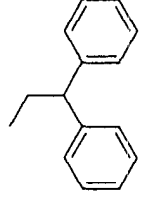
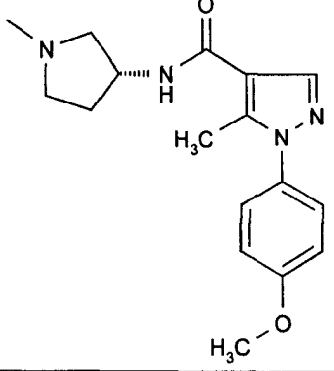
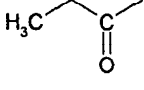
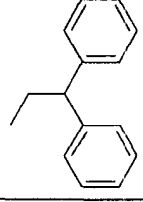
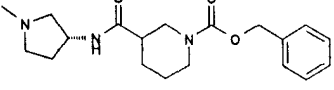
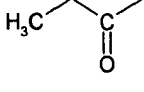
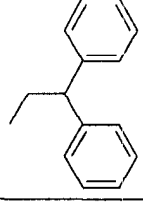
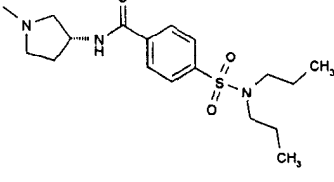
Пример	R ¹	R ²	R ³
44		-H	
45			
46			
47			
48			
49			
50			

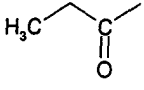
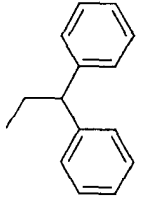
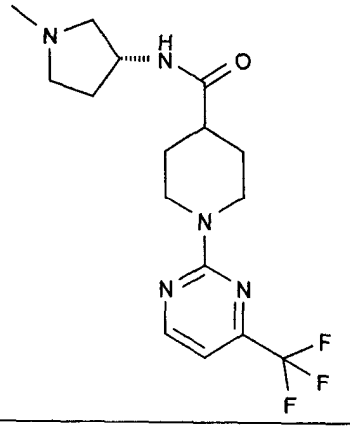
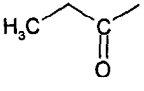
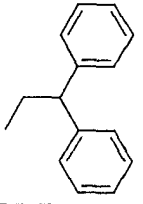
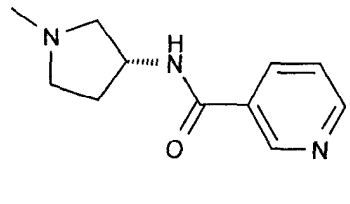
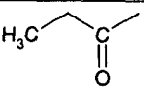
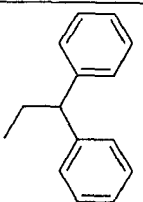
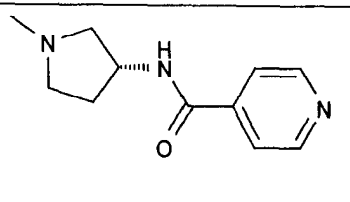
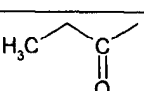
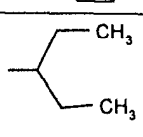
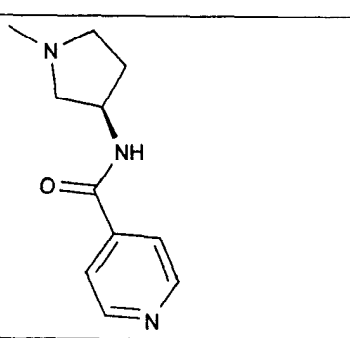
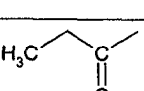
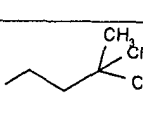
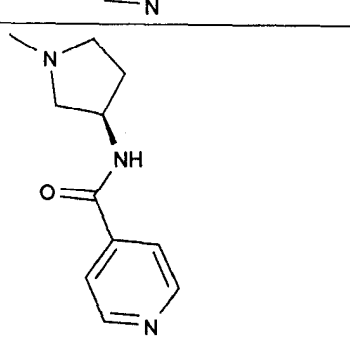
Пример	R ¹	R ²	R ³
51			
52			
53			
54			
55			
56			
57			

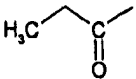
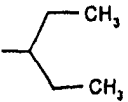
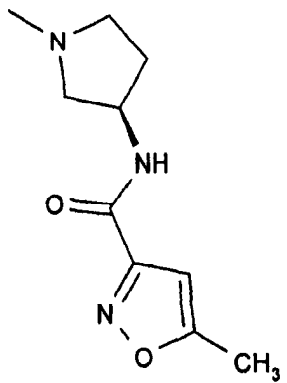
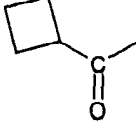
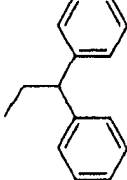
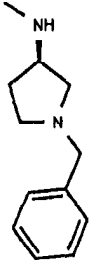
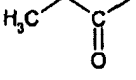
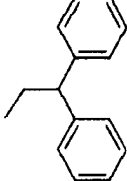
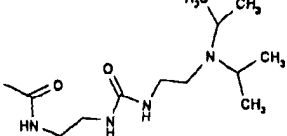
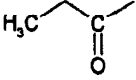
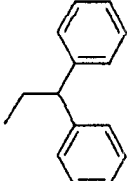
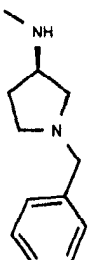
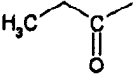
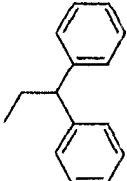
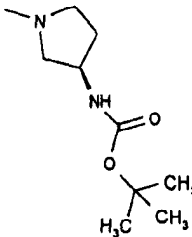
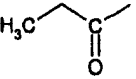
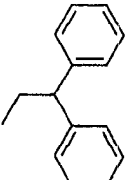
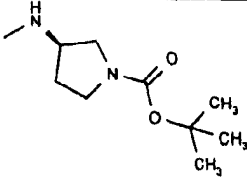
Пример	R ¹	R ²	R ³
58			
59			
60			
61			
62			
63			
64			
65			

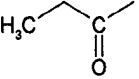
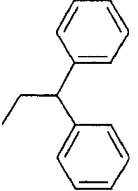
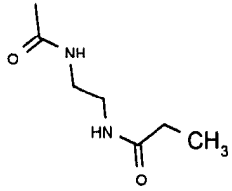
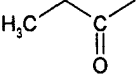
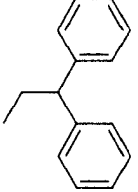
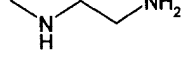
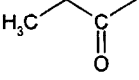
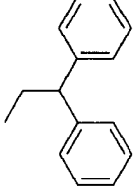
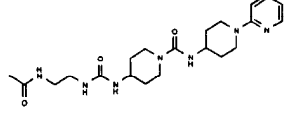
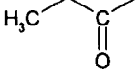
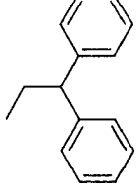
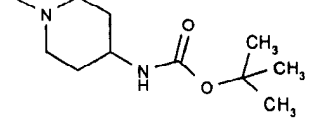
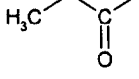
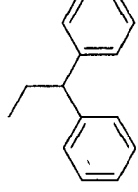
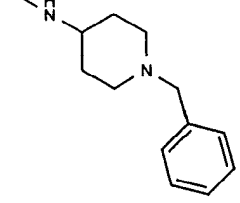
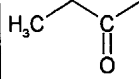
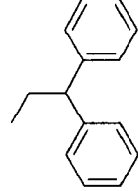
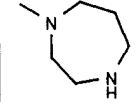
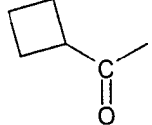
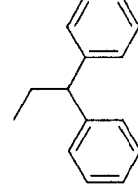
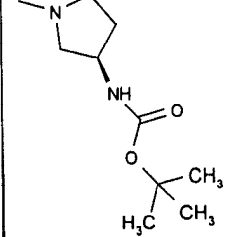
Пример	R ¹	R ²	R ³
66			
67			
68			
69			
70			
71			
72			
73			

Пример	R ¹	R ²	R ³
74			
75			
76			
77			
78			
79			
80			
81			

Пример	R ¹	R ²	R ³
82			
83			
84			
85			
86			
87			

Пример	R ¹	R ²	R ³
88			
89			
90			
91			
92			

Пример	R ¹	R ²	R ³
93			
94			
95			
96			
97			
98			

Пример	R ¹	R ²	R ³
99			
100			
101			
102			
103			
104			
105			

Пример	R ¹	R ²	R ³
106			
107			
108			
109			
110			
111			
112			

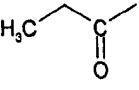
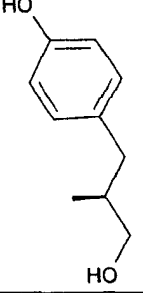
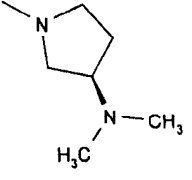
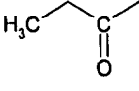
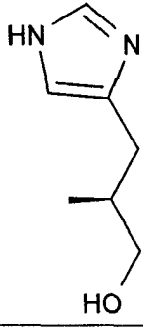
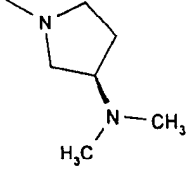
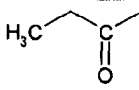
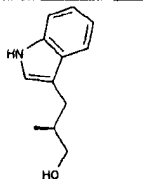
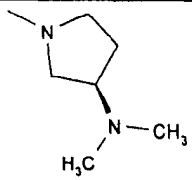
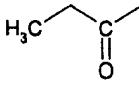
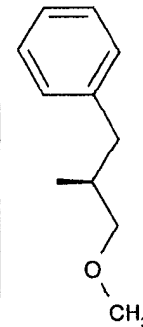
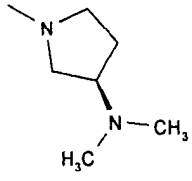
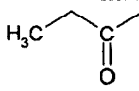
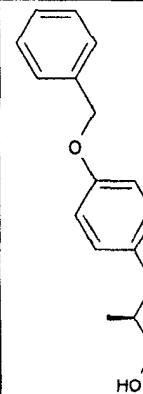
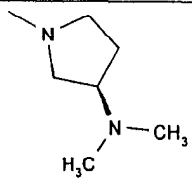
Пример	R ¹	R ²	R ³
113			
114			
115			
116			
117			
118			
119			

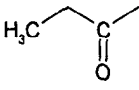
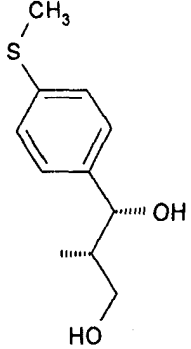
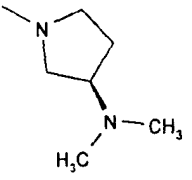
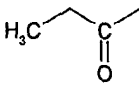
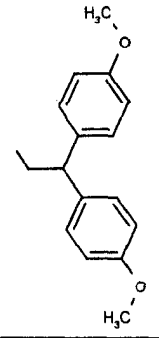
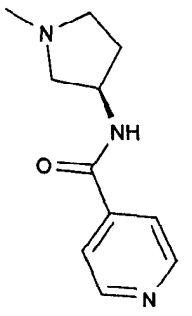
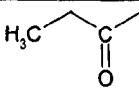
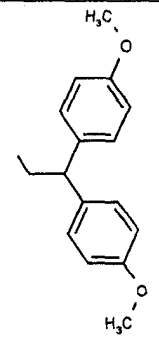
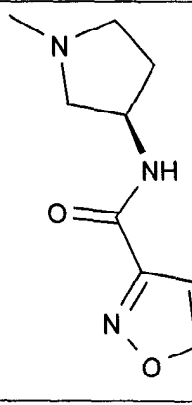
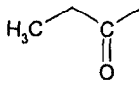
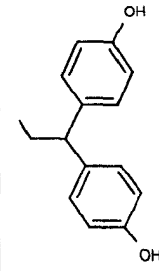
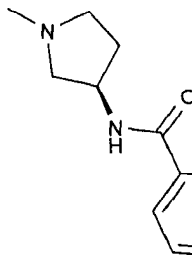
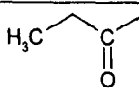
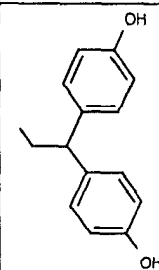
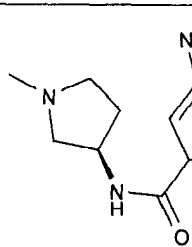
Пример	R ¹	R ²	R ³
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			

Пример	R ¹	R ²	R ³
128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			

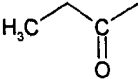
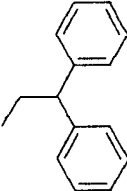
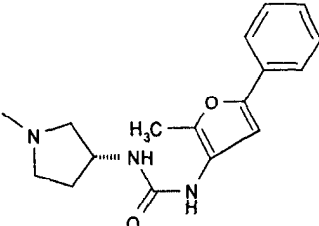
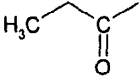
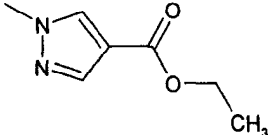
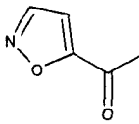
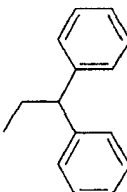
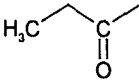
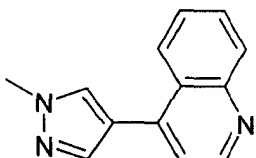
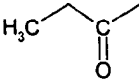
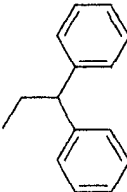
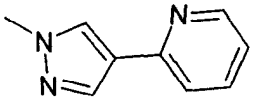
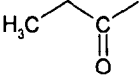
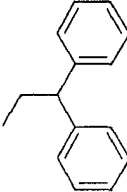
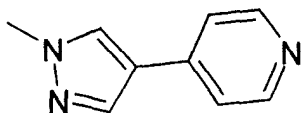
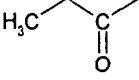
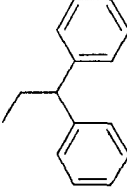
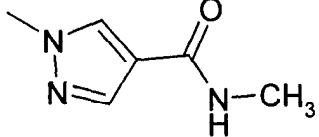
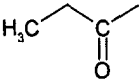
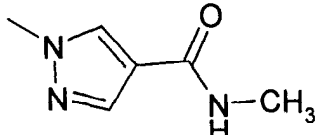
Пример	R ¹	R ²	R ³
135			
136			
137			
138			
139			
140			
141			
142			

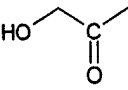
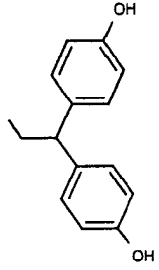
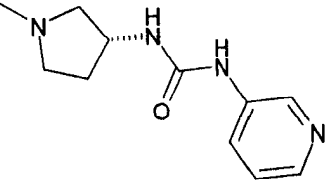
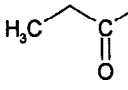
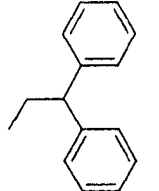
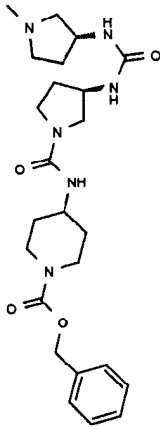
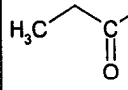
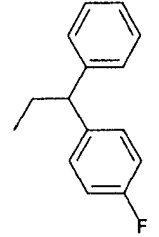
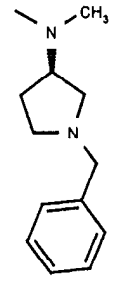
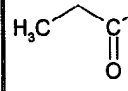
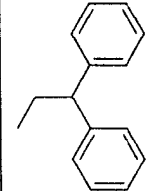
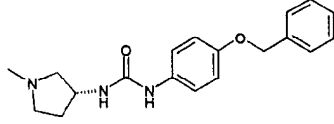
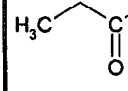
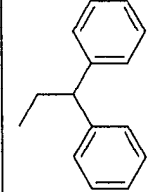
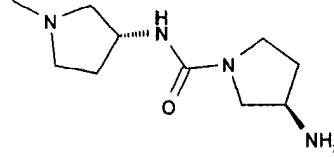
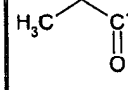
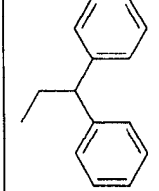
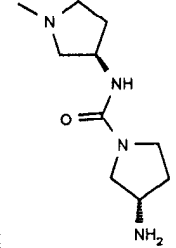
Пример	R ¹	R ²	R ³
143			
144			
145			
146			
147			
148			
149			

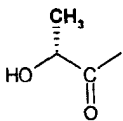
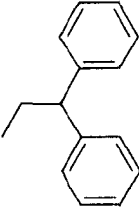
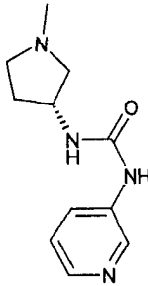
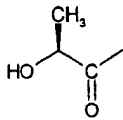
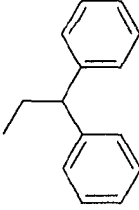
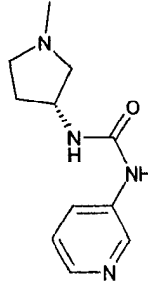
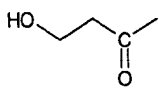
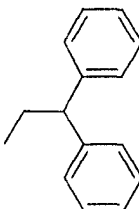
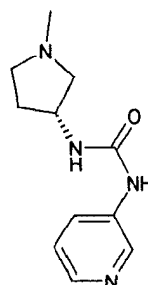
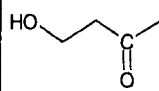
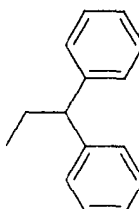
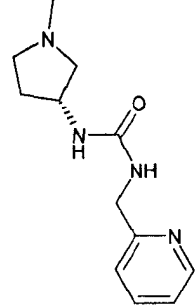
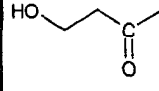
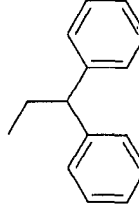
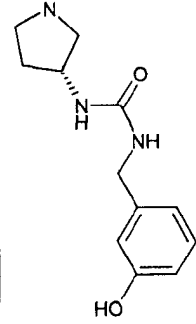
Пример	R ¹	R ²	R ³
150			
151			
152			
153			
154			

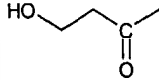
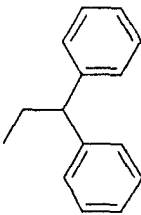
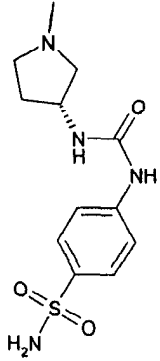
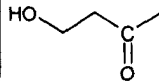
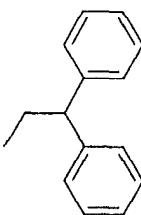
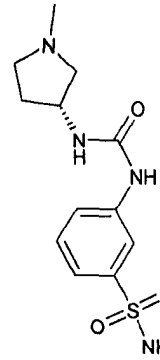
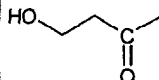
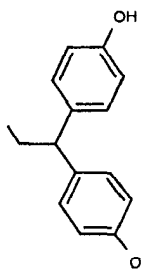
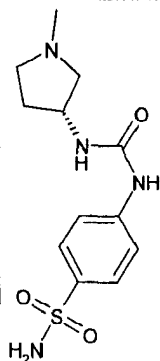
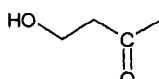
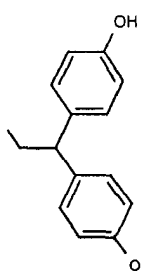
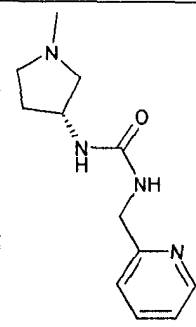
Пример	R ¹	R ²	R ³
155			
156			
157			
158			
159			

Пример	R ¹	R ²	R ³
160			
161			
162			
163			
164			
165			
166			

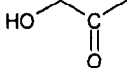
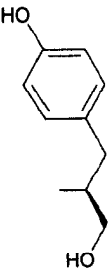
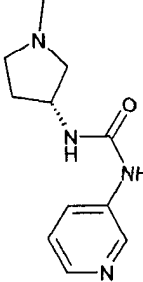
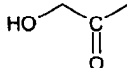
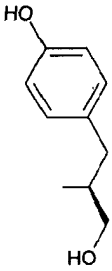
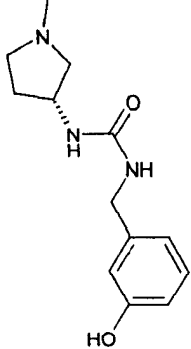
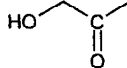
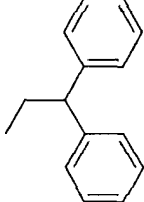
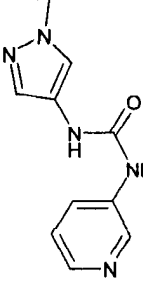
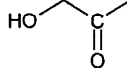
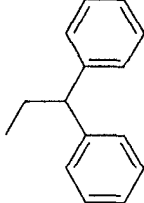
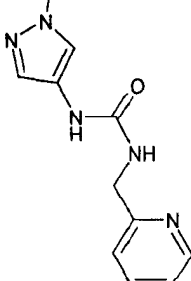
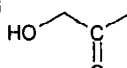
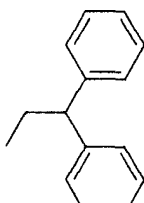
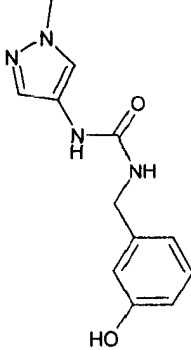
Пример	R ¹	R ²	R ³
167			
168		-H	
169			-Cl
170		-H	
171			
172			
173			
174		-H	

Пример	R ¹	R ²	R ³
175			
176			
177			
178			
179			
180			

Пример	R ¹	R ²	R ³
181			
182			
183			
184			
185			

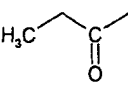
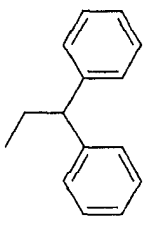
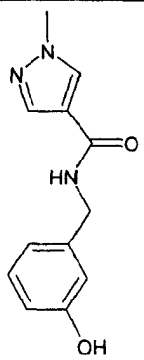
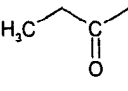
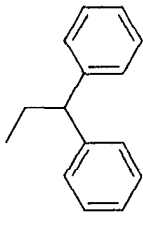
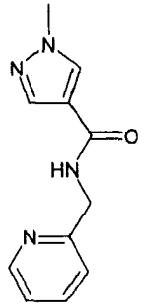
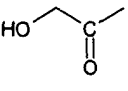
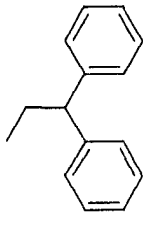
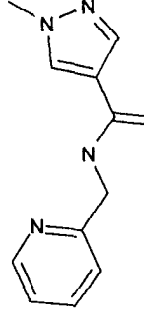
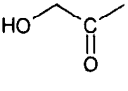
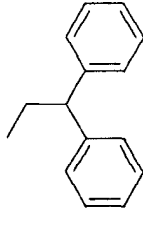
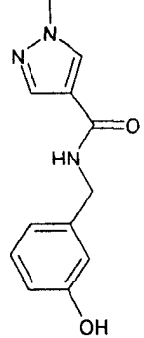
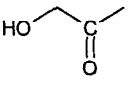
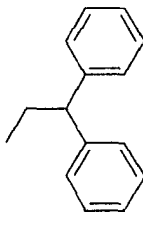
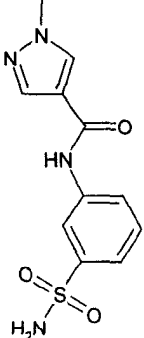
Пример	R ¹	R ²	R ³
186			
187			
188			
189			

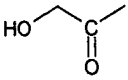
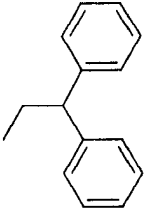
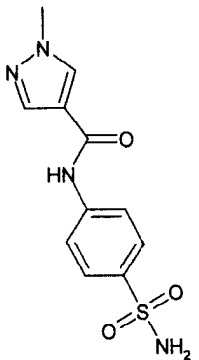
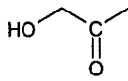
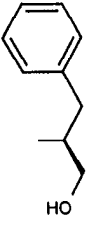
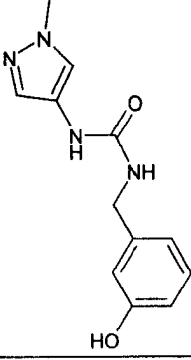
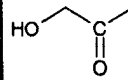
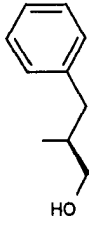
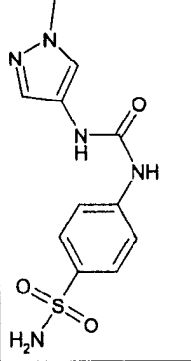
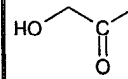
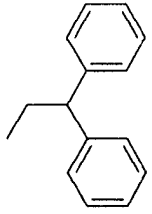
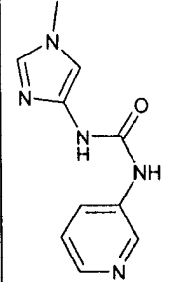
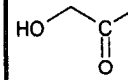
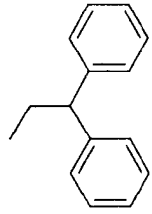
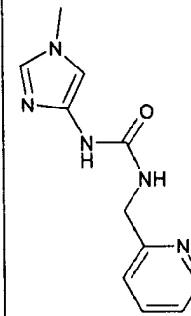
Пример	R ¹	R ²	R ³
190			
191			
192			
193			
194			

Пример	R ¹	R ²	R ³
195			
196			
197			
198			
199			

Пример	R ¹	R ²	R ³
200			
201			
202			
203			
204			

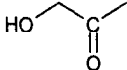
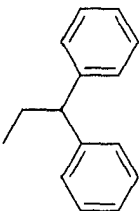
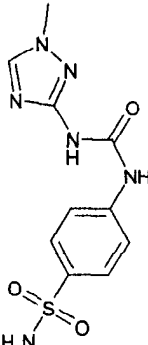
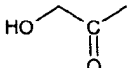
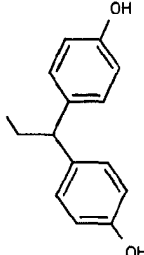
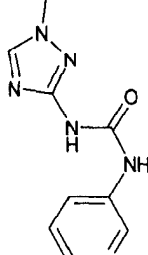
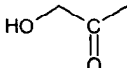
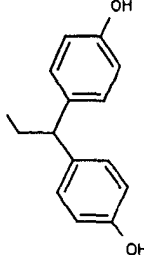
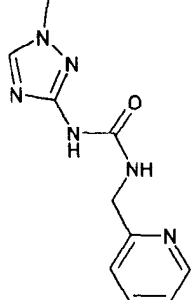
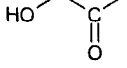
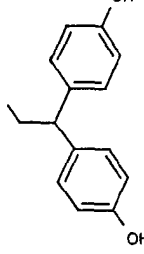
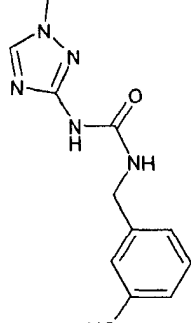
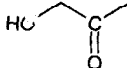
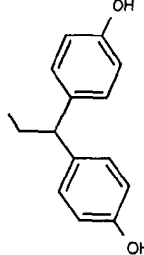
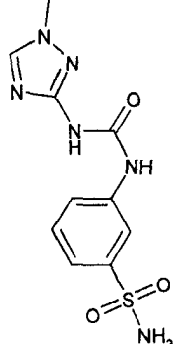
Пример	R ¹	R ²	R ³
205			
206			
207			
208			

Пример	R ¹	R ²	R ³
209			
210			
211			
212			
213			

Пример	R ¹	R ²	R ³
214			
215			
216			
217			
218			

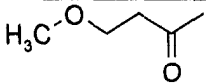
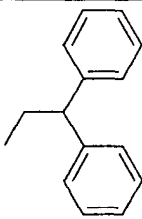
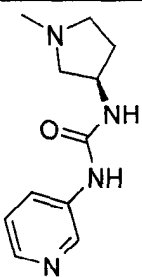
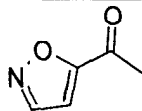
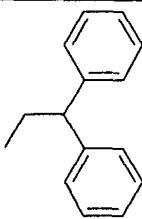
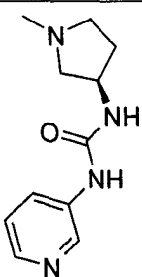
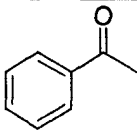
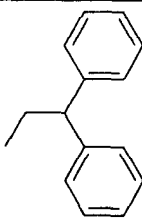
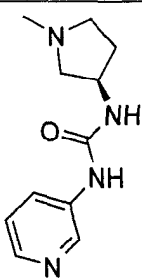
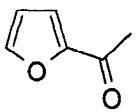
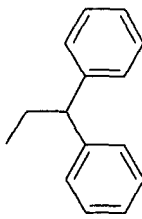
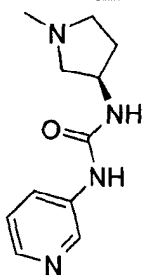
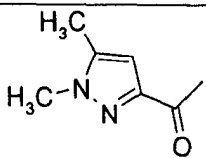
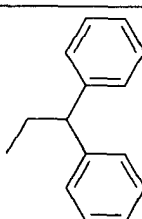
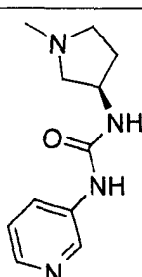
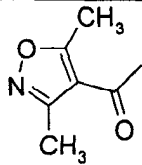
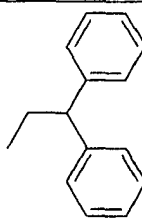
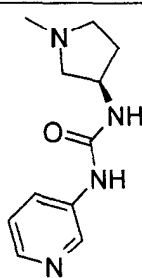
Пример	R ¹	R ²	R ³
219			
220			
221			
222			
223			

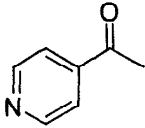
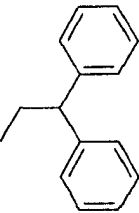
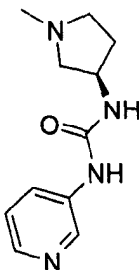
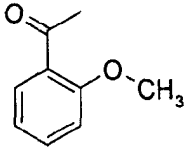
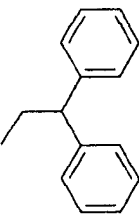
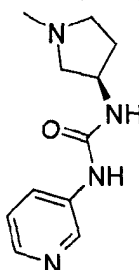
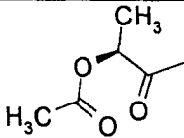
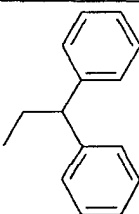
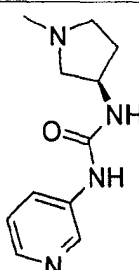
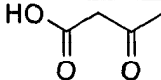
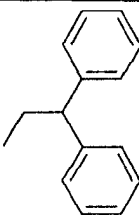
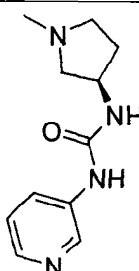
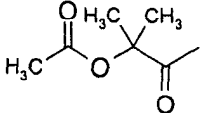
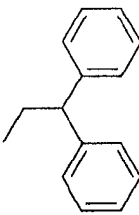
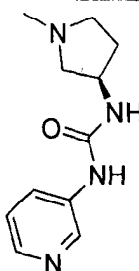
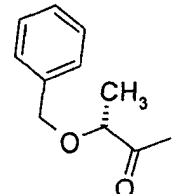
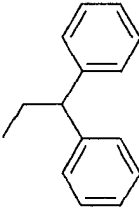
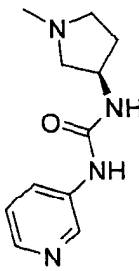
Пример	R ¹	R ²	R ³
224			
225			
226			
227			
228			

Пример	R ¹	R ²	R ³
229			
230			
231			
232			
233			

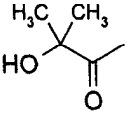
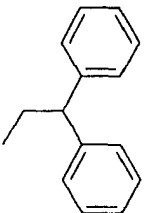
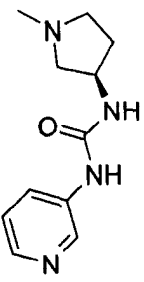
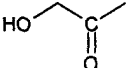
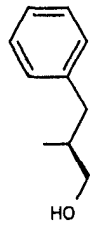
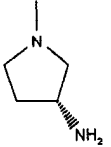
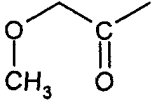
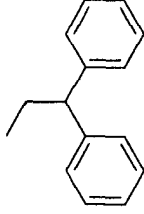
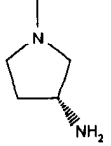
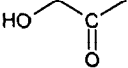
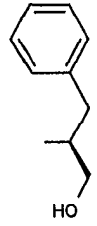
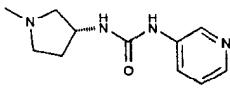
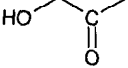
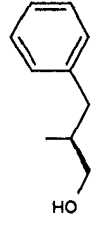
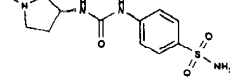
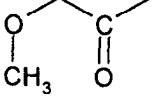
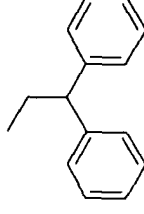
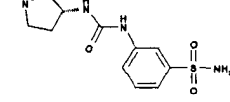
Пример	R ¹	R ²	R ³
234			
235			
236			

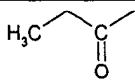
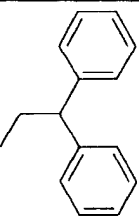
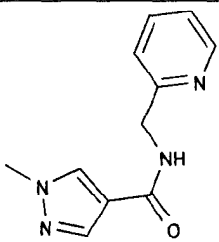
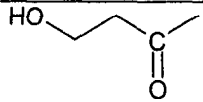
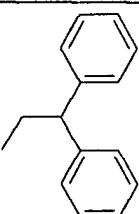
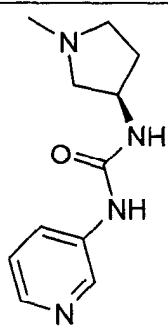
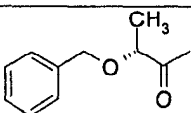
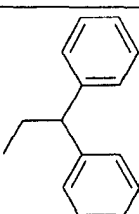
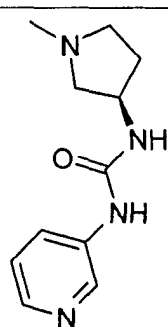
Пример	R1r R1	R2	R3
237			
238			

Пример	R1r R1	R2	R3
239			
240			
241			
242			
243			
244			

Пример	R1r R1	R2	R3
245			
246			
247			
248			
249			
250			

Пример	R1r R1	R2	R3
251			
252			
253			
254			
255			

Пример	R1r R1	R2	R3
256			
257			
258			
259			
260			
261			

Пример	R1r R1	R2	R3
262			
263			
264			

Получение промежуточных соединений

Использованы следующие аббревиатуры: КДИ означает 1,1'-карбонилдидиимдазол, ДХМ означает дихлорметан, ДИПЭА означает диизопропилэтиламин, ДМАП означает 4-диметиламинопиридин, ДМФ означает диметилформамид, ДМСО означает диметилсульфоксид, ЖХ-МС означает жидкостную хроматографию-масс-спектроскопию, ИЭ означает ионизацию электрораспылением, ТЭА означает триэтиламин, ТФК означает трифторуксусную кислоту, ТГФ означает тетрагидрофуран, EtOH означает этанол, ИПС означает изопропиловый спирт и ТСХ означает тонкослойную хроматографию.

Промежуточный продукт А

Гидрохлорид 1-(R)-пирролидин-3-ил-3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-мочевины:

A1: (3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид имидазол-1-карбоновой кислоты:

Суспензию, включающую КДИ (2,29 г, 14 ммоль) и триэтиламин (3,8 мл, 27 ммоль), в сухом ДХМ (20 мл) в течение 5 мин порциями обрабатывают дигидрохлоридом 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-иламина (получают по методике, описанной в заявке WO 01/94368) (2,88 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4,5 ч и получают искомое соединение в виде 0,43 М раствора в ДХМ.

A2: Трифторацет трет-бутилового эфира (R)-3-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-пирролидин-1-карбоновой кислоты

К раствору (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида имидазол-1-карбоновой кислоты (18 мл 10 мг/мл раствора в ДХМ)(A1) прибавляют (R)-3-амино-1-Н-Вос-пирролидин (136 мг, 0,74 ммоль) в изопропанол (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем разбавляют с помощью ДХМ (25 мл). Эту смесь промывают с помощью 0,1 М HCl, водой, рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Очистка неочищенного остатка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрил) дает искомое соединение.

A3: Гидрохлорид 1-(R)-пирролидин-3-ил-3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-мочевины:

Раствор трифторацетата трет-бутилового эфира (R)-3-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (0,2 г, 0,51 ммоль) в 1,25 М HCl в MeOH (10 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение.

Промежуточный продукт В

1,3-Ди(R)-пирролидин-3-илмочевина

B1: 1,3-Бис-((R)-1-бензилпирролидин-3-ил)-мочевина

Раствор, содержащий (R)-1-бензилпирролидин-3-иламин (5,0 г, 28,4 ммоль) в ДХМ (10 мл), обрабатывают с помощью КДИ (2,3 г, 14,2 ммоль) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч.

Растворитель удаляют в вакууме и полученный остаток растворяют в этилацетате. Эту часть промывают водой, затем рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение в виде бледно-оранжевого твердого вещества.

B2: 1,3-Ди(R)-пирролидин-3-илмочевина

К раствору 1,3-бис-((R)-1-бензилпирролидин-3-ил)-мочевины (5,34 г, 14,1 ммоль) в этаноле (80 мл) в инертной атмосфере аргона прибавляют гидроксид палладия на угле (1,07 г). Реакционную смесь продувают аргоном и помещают в атмосферу водорода на два дня, затем смесь фильтруют и катализатор промывают этанолом. Органические порции объединяют и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение в виде белого твердого вещества.

Промежуточный продукт C

(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид имидазол-1-карбоновой кислоты

Раствор КДИ (1,1 г, 6,77 ммоль) в ДХМ (100 мл) обрабатывают 3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-иламином (WO 9965895 EP 21973) (1 г, 5,64 ммоль в 50 мл ДХМ), при перемешивании прибавляя по каплям в течение 30 мин. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 мин и получают искомое соединение в виде 10 мг/мл раствора в ДХМ.

Соединение используют в последующих реакциях в виде раствора. Этот раствор состоит из имидазолмочевины (промежуточный продукт C) с различными количествами соответствующих изоцианата и имидазола. Этот раствор используют в последующих стадиях, поскольку промежуточная имидазолмочевина и промежуточный изоцианат в одинаковой степени применимы в качестве предшественников мочевины.

Промежуточный продукт D

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-амино-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия D1: Этиламид (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают по методике, описанной в публикации Preparation of aminopurine-b-D-ribofuranuronamide derivatives as

antiinflammatories. Di Ayres, Barry Edward; Gregson, Michael; Ewan, George Blanch; Keeling, Suzanne Elaine; Bell, Richard. (Glaxo Group Limited, UK). PCT Int. Appl. (1996), 49 pp. WO 9602553.

Стадия D2: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Раствор этиламида (3aS,4S,6R,6aR)-6-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидрофурано[3,4-d][1,3]диоксол-4-карбоновой кислоты (стадия D1) в смеси ТФК/вода (2:1) перемешивают при КТ (комнатная температура) в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и получают искомое соединение.

Промежуточный продукт E

Этиламидтрифторацетат (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия E1: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-BOC-аминопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт D) (1 г, 1,91 ммоль), (3R)-3-(BOC-амино)пирролидин (1,068 г, 5,74 ммоль) и йодид натрия (287 мг, 1,91 ммоль) растворяют в ацетонитриле (10 мл) и NMP (0,5 мл). Реакционную смесь нагревают с помощью микроволнового излучения при 160°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил:вода (0,1% ТФК) (градиентный режим 0-100% ацетонитрила) и получают искомое соединение.

Стадия E2: Этиламидтрифторацетат (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-BOC-аминопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (стадия E1) растворяют в ДХМ и ТФК и перемешивают при

КТ в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и получают
искомое соединение.

Промежуточный продукт F

Циклогексиловый эфир [4-(2-аминоэтил)-имидазол-1-ил]-уксусной
кислоты:

F1: Сульфат метилового эфира [4-(2-аминоэтил)-имидазол-1-ил]-уксусной
кислоты:

Раствор, содержащий [4-(2-аминоэтил)-имидазол-1-ил]-уксусную кислоту
(получают по методике, описанной в публикации Jain, Rahul; Cohen, Louis A.
Regiospecific alkylation of histidine и histamine at N-1. Tetrahedron (1996), 52(15),
5363-70) (7,6 г, 44,8 ммоль) в метаноле (100 мл), обрабатывают
концентрированной серной кислотой (3 капли) и кипятят с обратным
холодильником в течение 18 ч. К реакционной смеси прибавляют молекулярные
ситы и ее кипятят с обратным холодильником в течение еще 3 дней. Смесь
фильтруют и концентрируют в вакууме. Твердое вещество разбавляют в воде и
подщелачивают до pH 10 гидроксидом натрия. Раствор экстрагируют с помощью
ДХМ с использованием непрерывной системы экстракции жидкость-жидкость и
получают искомый продукт.

F2: Сульфат циклогексилового эфира [4-(2-Аминоэтил)-имидазол-1-ил]-
уксусной кислоты:

Сульфат метилового эфира [4-(2-аминоэтил)-имидазол-1-ил]-уксусной
кислоты (1 г, 3,6 ммоль) суспендируют в циклогексаноле (50 мл) и
обрабатывают серной кислотой (5 капель). Реакционную смесь нагревают при
110 °C в течение 4 ч и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в
насыщенном растворе бикарбоната натрия и смесь концентрируют в вакууме.
Полученное твердое вещество растирают с метанолом, фильтруют и фильтрат
концентрируют в вакууме. Неочищенное твердое вещество растворяют в воде,
промывают с помощью ДХМ и водную порцию концентрируют в вакууме и
получают искомый продукт.

Промежуточный продукт G

Трет-бутиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты:

G1: (1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол

2,6-Дихлорпурин (10 г, 52,90 ммоль), (1S,4R)-цис-4-ацетокси-2-циклопентен-1-ол (10 г, 70,40 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (3,20 г, 3,50 ммоль) и трифенилфосфин на полимерной подложке (3 ммоль/г, 11,60 г, 35,00 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (80 мл) и реакционную смесь осторожно перемешивают в течение 5 мин. Прибавляют триэтиламин (20 мл) и реакционную смесь перемешивают при 50°C. Через 1 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Реакционной смеси дают охладиться, ее фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол 25:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,30(s, 1H), 6,40(m, 1H), 5,90(m, 1H), 5,50(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,10(m, 1H), МС (ИЭ+) m/e 271 (MH⁺).

G2: (1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты

(1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол (9,5 г, 35,05 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой ТГФ (200 мл), затем сухой пиридин (5,54 г, 70,1 ммоль). Медленно прибавляют этилхлорформиат (15,21 г, 140,2 ммоль) так, чтобы температура не превышала 40°C, и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 1 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывают водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После кристаллизации из метанола получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,20(s, 1H), 6,45(m, 1H), 6,25(m, 1H), 5,75(m, 1H), 5,70(m, 1H), 4,25(q, 2H), 3,20(m, 1H), 2,05(m, 1H), 1,35(t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 343 (MH⁺).

G3: Трет-бутиловый эфир [(1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енил]-пропионилкарбаминовой кислоты

(1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты (1,00 г, 2,92 ммоль), трет-бутиловый эфир пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт W) (0,55 г, 3,21

ммоля) и трифенилфосфин (0,115 г, 0,44 ммоля) помещают в инертную атмосферу аргона. Прибавляют ТГФ (10 мл), затем
 5 трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,13 г, 0,15 ммоля). Реакционную смесь перемешивают при 50° в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и очистка с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании
 10 смесью EtOAc/гексан (1:4) дает искомый продукт. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,70(s, 1H), 6,15(m, 1H), 5,85(m, 1H), 5,80(m, 1H), 5,60(m, 1H), 3,15(m, 1H), 2,75(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,55(s, 9H), 1,15(t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 426 (МН⁺).

Г4: Трет-бутиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты:

Трет-бутиловый эфир [(1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енил]-пропионилкарбаминовой кислоты (11,37 г, 26,7 ммоля),
 20 метансульфонамид (2,54 г, 26,7 ммоля) и AD-mix-α (55 г) помещают в смесь воды (100 мл) с трет-бутанолом (100 мл). Прибавляют тетраоксид осмия (4% в воде) и реакционную смесь энергично перемешивают при комнатной
 25 температуре в течение ночи. Прибавляют сульфит натрия (40 г) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение еще 1 ч и затем подвергают распределению между EtOAc и водой. Органическую порцию
 30 отделяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании смесью ДХМ:MeOH (увеличение от 25:1 до 10:1) и получают искомое
 соединение.

Промежуточный продукт Н

(3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты:

Н1: Трет-бутиловый эфир [1-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты:

К суспензии 4-N-Вос-аминопиперидина (0,396 г, 1,85 ммоля) в
 45 изопропанол (5 мл) прибавляют (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид имидазол-1-карбоновой кислоты (50 мл 10 мг/мл раствора в ДХМ, 1,85 ммоля) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и перекристаллизация твердого
 50 вещества из метанола дает искомый продукт.

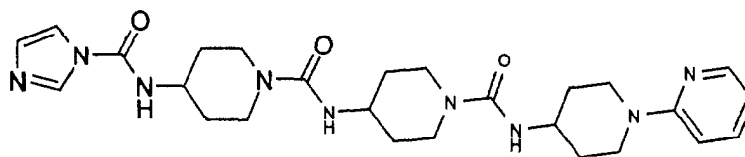
H2: (3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амиддигидрохлорид 4-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты

Трет-бутиловый эфир [1-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-карбаминовой кислоты (0,45 г, 1,12 ммоль) обрабатывают с помощью 4 М НСl (в диоксане) (2,5 мл) и метанола (1 мл, вспомогательный растворитель) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и полученное твердое вещество сушат в вакуумном сушильном шкафу и получают искомый продукт.

H3: (3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты:

Искомый продукт получают аналогично получению (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида имидазол-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт А1) путем замены дигидрохлорида 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-иламина на (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амиддигидрохлорид 4-аминопиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт H2).

Промежуточный продукт I



Это соединение получают аналогично получению (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт H) путем замены (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида имидазол-1-карбоновой кислоты на (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты.

Промежуточный продукт J

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

J1: (1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол

2,6-Дихлорпурин (10 г, 52,90 ммоль), (1S,4R)-цис 4-ацетокси-2-циклопентен-1-ол (10 г, 70,40 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)

(3,20 г, 3,50 ммоль) и трифенилфосфин на полимерной подложке (3 ммоль/г, 11,60 г, 35,00 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (80 мл) и реакционную смесь осторожно перемешивают в течение 5 мин. Прибавляют триэтиламин (20 мл) и реакционную смесь перемешивают при 50°C. Через 1 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Реакционной смеси дают охладиться, ее фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол 25:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,30(s, 1H), 6,40(m, 1H), 5,90(m, 1H), 5,50(m, 1H), 4,95(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,10(m, 1H), МС (ИЭ+) m/e 271 (MH⁺).

J2: (1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты

(1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол (9,5 г, 35,05 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой ТГФ (200 мл), затем сухой пиридин (5,54 г, 70,1 ммоль). Медленно прибавляют этилхлорформиат (15,21 г, 140,2 ммоль) так, чтобы температура не превышала 40°C и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 1 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между дихлорметаном (200 мл) и водой (200 мл). Органический слой промывают водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После кристаллизации из метанола получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,20(s, 1H), 6,45(m, 1H), 6,25(m, 1H), 5,75(m, 1H), 5,70(m, 1H), 4,25(q, 2H), 3,20(m, 1H), 2,05(m, 1H), 1,35(t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 343 (MH⁺).

J3: Ди-Вос-[(1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енил]-амин (1S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты (2,5 г, 7,29 ммоль), ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (1,74 г, 8,02 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,33 г, 0,36 ммоль) и трифенилфосфин (0,29 г, 1,09 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (30 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре.

Через 3 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, этилацетат/изогексан 4:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,70(s, 1H), 6,20(m, 1H), 5,85(m, 1H), 5,80(m, 1H), 5,40(m, 1H), 3,20(m, 1H), 2,15(m, 1H), 1,55(s, 18H), МС (ИЭ+) m/e 470 (МН⁺).

J4: (1S,2R,3S,5R)-3-(Ди-Вос-амино)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диол

Искомое соединение получают из ди-Вос-[(1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енил]-амин по методике, аналогичной использованной для получения (1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт для получения промежуточного продукта ZA). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,35(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,70(m, 1H), 4,50(m, 1H), 3,85(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,10(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,55(m, 1H), 1,55(s, 18H), МС (ИЭ+) m/e 504 (МН⁺).

J5: (1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диолтрифторацетат

Раствор (1S,2R,3S,5R)-3-(ди-Вос-амино)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диола (0,550 г, 1,09 ммоль) в ДХМ (4 мл) обрабатывают с помощью ТФК (2 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомый продукт, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

МС (ИЭ+) m/e 304 (МН⁺).

J6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

Раствор 1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диолтрифторацетата (0,304 г, 1,00 ммоль) в ТГФ (10 мл) обрабатывают с помощью ДИПЭА (0,387 г, 3,00 ммоль), затем пропионилхлоридом (0,093 г, 1,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 360 (МН⁺).

J7: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид (160 мг, 0,44 ммоль) растворяют в ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона. Прибавляют диизопропиламин (69 мг, 0,53 ммоль), затем 2,2-дифенилэтиламин (96 мг, 0,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 50°С. Через 2 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК), получают искомое соединение. ¹Н ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,00(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,20(m, 3H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20 (t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 521 (МН⁺).

Конечное соединение промежуточного продукта J также можно получить по следующей методике:

JJ1: {2-Хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9Н-пурин-6-ил}-(2,2-дифенилэтил)-амин

(1S,2R,3S,5R)-3-(Ди-Вос-амино)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диол (13,0 г, 27,66 ммоль) растворяют в ТГФ (250 мл) в атмосфере аргона. Прибавляют диизопропиламин (4,28 г, 33,19 ммоль), затем 2,2-дифенилэтиламин (6,0 г, 30,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 50°С. Через 18 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и реакционную смесь подвергают распределению между дихлорметаном (250 мл) и 0,1М HCl (250 мл). Органический слой промывают водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,05(s, 1H), 7,30-7,10(m, 10H), 6,00(m, 1H), 5,70(m, 2H), 5,60(m, 1H), 5,20(m, 1H), 4,30(m, 1H), 4,20(m, 1H), 3,65(m, 1H), 3,05(m, 1H), 2,00(m, 1H), 1,70(m, 1H), 1,40(s, 18H), МС (ИЭ+) m/e 631 (МН⁺).

JJ2: (1R,2S,3R,5S)-3-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диол

Раствор {2-хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9Н-пурин-6-ил}-(2,2-дифенилэтил)-амина (2,9 г, 4,6 ммоль) в ТГФ (60 мл) обрабатывают 4-метилморфолин-N-оксидом (1,1 г, 9,3 ммоль) и тетраоксидом осмия (4% раствор

в воде) (6 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании в градиентном режиме смесью метанол : дихлорметан (0:100 в объемном отношении) постепенно меняющейся на смесь метанол : дихлорметан (4:96 в объемном отношении) и получают искомое соединение. ЖХ-МС (электрораспыление): m/z [МН⁺] 665,34

JJ3: (1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-циклопентан-1,2-диол трифторацетат

(1R,2S,3R,5S)-3-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диол (10,3 г, 15,50 ммоль) растворяют в дихлорметане (50 мл). Прибавляют ТФК (25 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 2 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение. ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 7,90(s, 1H), 7,30-7,10(m, 10H), 4,65(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,40(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,10(m, 2H), 3,50(m, 1H), 2,75(m, 1H), 2,15(m, 1H), МС (ИЭ+) m/e 465 (МН⁺).

JJ4: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

(1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-циклопентан-1,2-диол трифторацетат (9,50 г, 16,42 ммоль) и диизопропилэтиламин (6,36 г, 49,27 ммоль) помещают в колбу с сухим ТГФ (150 мл). По каплям прибавляют пропионилхлорид (1,52 г, 16,42 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 1 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между дихлорметаном (250 мл) и водой (250 мл). Органический слой промывают водой (200 мл) и рассолом (200 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Твердое вещество перекристаллизовывают из 1,2-дихлорэтана и получают искомое соединение. ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,00(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,50(m, 1H), 4,20(m, 3H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20(t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 521 (МН⁺).

Промежуточный продукт К

Амид {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-циклобутанкарбоновой кислоты:

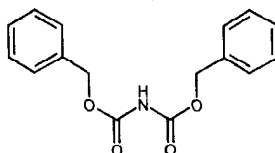
Раствор (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-циклопентан-1,2-диолгидрохлорида (промежуточный продукт JJ3) (100 мг, 0,2 ммоль) в сухом ТГФ (1 мл) обрабатывают диизопропилэтиламино (0,17 мл, 1 ммоль) и хлорангидридом циклобутанкарбоновой кислоты (0,023 мл, 0,2 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч.

Растворитель удаляют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью хроматографии с обращенной фазой при элюировании в градиентном режиме смесью ацетонитрил (0,1% ТФК) : вода (0,1% ТФК) (0:100 в объемном отношении) постепенно меняющейся на смесь ацетонитрил (0,1% ТФК) : вода (0,1% ТФК) (100:0 в объемном отношении) и получают искомое соединение (51 мг). ЖХ-МС (электрораспыление): m/z $[MH^+]$ 547,26. ^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,00(s, 1H), 7,40-7,25(m, 8H), 7,20-7,15 (m, 2H), 4,70(m, 1H), 4,50(m, 2H), 4,20(m, 2H), 3,95(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,30(m, 2H), 2,20(m, 2H), 2,05(m, 2H), 1,90(m, 1H)

Промежуточный продукт L

Бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты

L1: Получение промежуточного продукта L1

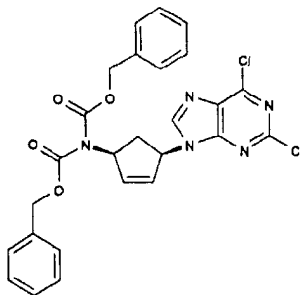


Охлажденный (0 °C) раствор бензилкарбамата (4,0 г, 27 ммоль) в ТГФ (100 мл) в инертной атмосфере аргона обрабатывают йодидом калия (3,2 г 35 мас./мас.% дисперсии в масле, 28 ммоль) порциями в течение 10 мин.

Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры в течение 30 мин, затем прибавляют бензилхлорформиат (5,0 г, 29 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч, реакцию останавливают водой (20 мл). ТГФ удаляют в вакууме и полученную смесь подвергают распределению между EtOAc и 2M HCl. Органическую порцию отделяют и промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании

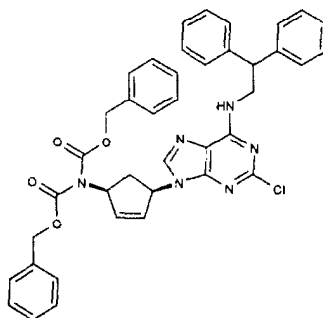
смесью 1:3 EtOAc/изогексан и получают продукт, который перекристаллизовывают из смеси ДХМ/изогексан, и получают искомый продукт.

L2: Получение промежуточного продукта L2:



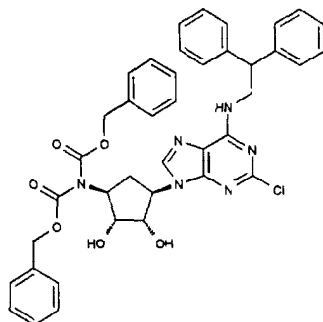
Раствор, содержащий (1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты (промежуточный продукт J2) (2,0 г, 5,83 ммоль), промежуточный продукт L1 (2,2 г, 7,58 ммоль) и трифенилфосфин (229 мг, 0,9 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Прибавляют трис(дибензилиденацетон)дипалладий (0) (238 мг, 0,3 ммоль) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании смесью MeOH/ДХМ (градиентный режим от 0 до 1 % MeOH) и получают искомое соединение.

L3: Получение промежуточного продукта L3:



Это соединение получают аналогично получению 2-хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9Н-пурин-6-ил)-(2,2-дифенилэтил)-амина (промежуточный продукт JJ1) путем замены (1S,2R,3S,5R)-3-(Ди-Вос-амино)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт J4) на промежуточный продукт L2.

L4: Получение промежуточного продукта L4:



Это соединение получают аналогично получению (1R,2S,3R,5S)-3-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт JJ2) путем замены {2-хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9H-пурин-6-ил}-(2,2-дифенилэтил)-амина на промежуточный продукт L3.

L5: Трет-бутиловый эфир {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-бензилоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты

Суспензию промежуточного продукта L4 (1,03 г, 1,4 ммоль) и (3R)-(+)-3-(Вос-амино)пирролидина (1,03 г, 5,5 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) обрабатывают йодидом натрия (примерно 2 мг) и затем нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 160°C. Через 1 ч, растворитель удаляют в вакууме и неочищенный остаток подвергают распределению между ДХМ и 0,2 М HCl. Органический слой отделяют и водную порцию экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой, рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение в виде коричневого масла. МС (ИЭ+) m/e 745 (MН⁺).

L6: Бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты:

Раствор трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-бензилоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L5) (1,24 г, 1,7 ммоль) в MeOH (3 мл) обрабатывают с помощью 4М HCl в диоксане (5 мл) и перемешивают при комнатной

температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и очистку проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl). Фракции собирают и MeCN удаляют в вакууме. Оставшуюся водную порцию подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. МС (ИЭ+) m/e 649 (MН⁺).

Промежуточный продукт М

N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионамид:

М1: Бензиловый эфир {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты:

Раствор гидрохлорида бензилового эфира (R)-пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (0,88 г, 3,45 ммоль) в ДХМ превращают в свободное основание раствором гидрокарбоната натрия и получают бензиловый эфир (R)-пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (0,487 г, 2,22 ммоль). Этот амин прибавляют к N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамиду (промежуточный продукт J) (0,5 г, 0,96 ммоль) и ТЭА (0,224 г, 2,22 ммоль) и затем растворяют в NMP (7 мл). Реакционную смесь нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 190 °С в течение 1 ч. Полученную смесь очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 5% MeOH в ДХМ и получают искомое соединение.

М2: Бензиловый эфир {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-пропиониламинотетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты:

Раствор бензилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (0,63 г, 0,89 ммоль) в ацетоне (10 мл) и 2,2-диметилоксипропане (5 мл) обрабатывают толуолсульфоновой кислотой

(примерно 60 мг) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь подщелачивают гидроксидом аммония и растворитель удаляют в вакууме. Неочищенный продукт подвергают распределению между ДХМ и водой и органическую порцию промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение. [МН+ 745].

МЗ: N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионамид:

К раствору бензилового эфира {(R)-1-[9-((3aS,4R,6S,6aR)-2,2-диметил-6-пропиониламинотетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (0,598 г, 0,79 ммоль) в этаноле (7,5 мл) в инертной атмосфере аргона прибавляют гидроксид палладия на угле (10 мг). Реакционную смесь продувают аргоном и помещают в атмосферу водорода на ночь. Смесь фильтруют и очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 5 % MeOH в ДХМ и получают искомое соединение. [МН+ 611].

Промежуточный продукт N

(R)-[1,3']Бипирролидинил

N1: (R)-1'-Бензил-[1,3']бипирролидинил:

Охлажденный льдом раствор 2,5-диметокситетрагидрофурана (19,11 мл, 0,147 моля) и 6М серной кислоты (37,2 мл) в ТГФ (200 мл) по каплям обрабатывают (R)-(1)-бензил-3-аминопирролидином (10 г, 0,057 моля), 6М серной кислотой (37,2 мл) в ТГФ (150 мл) и одновременно гранулами борогидрида натрия (8,62 г, 0,227 моля), поддерживая температуру ниже 10°C. Реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и прибавляют воду, чтобы растворить гранулы гидроксида натрия (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 12 дней смесь охлаждают в бане со льдом и прибавляют воду (500 мл). Раствор подщелачивают путем прибавления гранул гидроксида натрия (pH<10) и затем фильтруют в вакууме. Фильтрат экстрагируют диэтиловым эфиром и ДХМ и органические порции объединяют и концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток обрабатывают ультразвуком в диэтиловом эфире и фильтруют в вакууме. Фильтрат еще раз

концентрируют в вакууме и полученное неочищенное вещество растворяют в MeCN (8 мл) и очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% MeCN в воде – 0,1% ТФК) и получают искомый продукт.

N2: (R)-[1,3']Бипирролидинил:

Раствор (R)-1'-бензил-[1,3']бипирролидинила (0,517 г, 2,24 ммоль) в метаноле (25 мл) в атмосфере аргона обрабатывают гидроксидом палладия на угле (0,1 г). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтруют через целит™. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают искомый продукт в виде темно-оранжевого масла.

Промежуточный продукт О

(R)-N-Пирролидин-3-ил-изоникотинамид:

O1: Трет-бутиловый эфир (R)-3-[(пиридин-4-карбонил)-амино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты:

Охлажденный (0°C) раствор трет-бутилового эфира (R)-3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты (1,0 г, 5,36 ммоль) и ТЭА (1,5 мл, 11,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) при перемешивании в течение 1 мин по каплям обрабатывают пиридин-4-карбонилхлоридгидрохлоридом (0,935 г, 5,25 ммоль). Через 5 мин реакционной смеси дают нагреться до комнатной температуры и ее перемешивают в течение ночи. Полученную смесь разбавляют с помощью EtOAc и дважды промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, затем рассолом. Органическую порцию сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью перекристаллизации из смеси EtOAc/изогексан и получают искомый продукт. [МН+ 292].

O2: (R)-N-Пирролидин-3-ил-изоникотинамид:

Раствор трет-бутилового эфира (R)-3-[(пиридин-4-карбонил)-амино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (1,38 г, 4,74 ммоль) в MeOH (6 мл) обрабатывают с помощью 2М HCl (5 мл) и выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Полученную смесь разбавляют с помощью MeOH и прибавляют к 12 мл смолы Dowex (50Wx2-200). Через 30 мин смолу промывают водой до нейтральной реакции и затем дополнительно отмывают с помощью

MeOH и 2% аммиака. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение в виде кристаллического твердого вещества. [МН+ 192].

Промежуточный продукт Р

(R)-Пирролидин-3-иламид 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты:

ТЭА (0,42 мл, 3,0 ммоль) прибавляют к охлажденному (-10°C) раствору 5-метилизоксазол-3-карбонилхлорида (0,44 г, 2,95 ммоль) в ТГФ (5 мл). К этой непрозрачной смеси по каплям прибавляют (R)-3-амино-1-N-пирролидин (0,5 г, 2,68 ммоль) в ТГФ (2 мл) и реакционной смеси дают нагреваться до комнатной температуры в течение 30 мин. После выдерживания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь разбавляют с помощью EtOAc (30 мл) и промывают водой (2×5 мл), рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Полученное масло растворяют в MeOH (5 мл), по каплям обрабатывают с помощью 6М HCl (1,15 мл). После выдерживания при комнатной температуре в течение 4 дней реакционную смесь концентрируют в вакууме и выпаривают со смесью MeOH/EtOAc. Неочищенный остаток растирают с EtOAc и получают искомое соединение. [МН+ 196].

Промежуточный продукт Q

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Q1: Метилловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-уксусной кислоты

Суспензию дигидрохлорида (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт JJ3) (250 мг, 0,46 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) обрабатывают с помощью ТЭА (0,188 г, 1,86 ммоль), затем ацетоксияцетилхлоридом (0,064 г, 0,46 ммоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин.

Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между ДХМ и 0,1М HCl. Органическую порцию отделяют и промывают рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт.

Q2: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид:

К суспензии метилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-

уксусной кислоты (0,2 г, 0,35 ммоль) в MeOH (10 мл) прибавляют карбонат калия (0,098 г, 0,7 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между ДХМ и водой. Органическую порцию отделяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт.

Промежуточный продукт R

3-Изоцианатобензолсульфонамид:

При энергичном перемешивании к раствору 3-аминобензолсульфонамида (1 г, 5,8 ммоль) в сухом диоксане (25 мл) прибавляют трихлорметилхлорформиат (1,72 г, 8,7 ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомый продукт, который используют без дополнительной очистки.

Промежуточный продукт S

4-Изоцианатобензолсульфонамид:

Это соединение получают аналогично получению промежуточного продукта R путем замены 3-аминобензолсульфонамида на 4-аминобензолсульфонамид.

Промежуточный продукт T

Метилловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты:

Это соединение получают аналогично получению амида {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-циклобутанкарбоновой кислоты (промежуточный продукт K) путем замены хлорангидрида циклобутанкарбоновой кислоты на метилхлорформиат.

Промежуточный продукт UA

Фениловый эфир (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты

3-Гидроксibenзиламин (200 мг, 1,62 ммоль) и гидрокарбонат натрия (273 мг, 3,25 ммоль), суспендированные в смеси вода/ДХМ (4 мл, 1:1), обрабатывают фенилхлорформиатом (0,204 мл, 1,62 ммоль). После перемешивания при КТ в течение ночи реакционную смесь разбавляют дополнительным количеством смеси ДХМ/вода и органическую фазу отделяют. Органическую порцию концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (MН+ 244)

Промежуточный продукт UB

Фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты

Фенилхлорформиат (0,733 мл, 5,84 ммоль) суспендируют в смеси
5 пиридин/ДХМ (3 мл, 2:1). Раствор перемешивают при 0°C, и прибавляют по
каплям 3-аминопиридин (500 мг, 5,31 ммоль), растворенный в ДХМ (1 мл).
10 Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют
в вакууме и остаток растворяют в этилацетате. Эту органическую порцию
промывают с помощью 0,1М HCl и затем концентрируют в вакууме и получают
искомое соединение. (МН+ 215).

15 Промежуточные продукты UC-UE

Эти соединения, а именно,

Фениловый эфир (3-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный
20 продукт UC)

Фениловый эфир (4-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный
продукт UD)

25 Фениловый эфир пиридин-2-илметилкарбаминовой кислоты (промежуточный
продукт UE)

получают аналогично получению промежуточного продукта UB путем замены 3-
аминопиридина на соответствующий амин.

30 Промежуточный продукт VA

3-((R)-3-Пирролидин-3-илуреидо)-бензолсульфонамид

VA1: 3-[3-((R)-1-Бензилпирролидин-3-ил)-уреидо]-бензолсульфонамид

35 Раствор (R)-N-бензил-3-аминопирролидина (14,9 г, 0,084 моля) в метаноле
(100 мл) прибавляют к суспензии фенилового эфира (3-сульфамоилфенил)-
карбаминовой кислоты (25 г, 0,084 моля). Полученный бледно-оранжевый
40 раствор перемешивают при слабом кипении с обратным холодильником (DrySyn
при 80° C) в течение 2 ч, затем дают охладиться до комнатной температуры,
затем летучие компоненты удаляют при пониженном давлении. Оранжевый
концентрированный раствор очищают с помощью колоночной флэш-
45 хроматографии (диоксид кремния; смесь ДХМ/метанол 10:1) и получают
бежевое вспененное твердое вещество.

VA2: 3-((R)-3-Пирролидин-3-илуреидо)-бензолсульфонамид

Раствор 3-[3-((R)-1-бензилпирролидин-3-ил)-уреидо]-бензолсульфонамид (25 г, 0,067 моля) в этаноле (250 мл) продувают азотом и прибавляют гидроксид палладия (2,5 г, 20 мас./мас.%). Суспензию продувают водородом и перемешивают при избыточном давлении водорода в течение 24 ч. Фильтрование через целит® (фильтрующий материал) и удаление растворителя при пониженном давлении дает продукт в виде бесцветного воскообразного твердого вещества.

Промежуточный продукт VB

1-Пиридин-3-ил-3-(R)-пирролидин-3-илмочевина

VB1: 1-((R)-1-Бензилпирролидин-3-ил)-3-пиридин-3-илмочевина

Раствор фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (1,6 г) в сухом ТГФ (20 мл) обрабатывают (R)-1-бензилпирролидин-3-иламином (1,9 г, 1,05 экв.) и затем нагревают с помощью микроволнового излучения при 110° С в течение 1000 с. Растворитель удаляют в вакууме и очистка неочищенного продукта с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью ДХМ, затем EtOAc и EtOH дает искомое соединение в виде масла. (МН+ 297).

VB2: 1-Пиридин-3-ил-3-(R)-пирролидин-3-илмочевина

Искомое соединение получают из 1-((R)-1-бензилпирролидин-3-ил)-3-пиридин-3-илмочевины аналогично получению 3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-бензолсульфонамида (стадия VA1).

Промежуточный продукт VC

1-Пиридин-3-ил-3-(R)-пирролидин-3-илмочевина

Это соединение получают из фенилового эфира (4-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UD) аналогично получению промежуточного продукта VA.

Промежуточный продукт VD

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-Бензил-2-гидроксиэтиламино)-2-хлорпурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид:

Это соединение получают аналогично получению (N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидтрифторацетата (пример 7, стадия 3) путем замены 4,4'-(2-

аминоэтилиден)бисфенола (пример 7, стадия 1) на (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол.

Промежуточный продукт W

Трет-бутиловый эфир пропионилкарбаминовой кислоты

Искомое соединение получают из трет-бутилового эфира

пропилкарбаминовой кислоты по методике, описанной в публикации Ken-ichi

Takana et al в Chem. Pharm. Bull. 1988, 36, 3125. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц);

7,25(br s, 1H), 2,75(q, 2H), 1,50(s, 9H), 1,15(t, 3H).

Промежуточный продукт X

Бис-(4-метоксифенил)-метаноноксим

4,4'-Диметоксифенофенон (25 г, 103 ммоль) суспендируют в этаноле (150 мл) и пиридине (30 мл). Прибавляют гидроксиламингидрохлорид (21,50 г, 310

ммоль) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником. Через 3 ч

ТСХ показывает, что реакция завершилась. Реакционной смеси дают охладиться и растворитель удаляют в вакууме. Остаток подвергают распределению между

этилацетатом (500 мл) и водой (500 мл). Органический слой сушат над MgSO₄,

фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После кристаллизации из смеси

этилацетат/циклогексан получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 7,70(s, 1H), 7,40 (dd, 4H), 6,95(d, 2H), 6,85(d, 2H), 3,85(s, 3H), 3,80(s, 3H).

Промежуточный продукт Y

C,C-Бис-(4-метоксифенил)-метиламин

Бис-(4-метоксифенил)-метаноноксим (20 г, 77,82 ммоль) суспендируют в аммиаке .880 (450 мл) и этаноле (90 мл). Прибавляют ацетат аммония (3,00 г,

38,91 ммоль), затем порциями прибавляют цинковую пыль (25,29 г, 389,10

ммоль). После завершения прибавления реакционную смесь медленно нагревают

при 50°C. Когда выделение газа заканчивается, реакционную смесь кипятят с

обратным холодильником. Через 4 ч ТСХ показывает, что реакция завершилась.

Реакционной смеси дают охладиться и прибавляют этилацетат (250 мл).

Реакционную смесь фильтруют через целитTM и фазы разделяют. Органический

слой сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме и

получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 7,25 (d, 4H), 6,80 (d, 4H), 5,10(s, 1H), 3,75(s, 6H).

Промежуточный продукт Z

1-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]-пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты

5 Z1: Трет-бутиловый эфир {(R)-1-[2-(4-Гидроксипиперидин-1-ил)-ацетил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты:

10 К раствору трет-бутилового эфира (R)-пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (1,5 г, 8,1 ммоль) в ТГФ (150 мл) прибавляют ТЭА (2,3 мл, 16,1 ммоль), затем по каплям прибавляют хлорацетилхлорид (0,67 мл, 8,5 ммоль).

15 Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем обрабатывают с помощью ТЭА (2,3 мл, 16,1 ммоль) затем 4-пиперидином (4,07 г, 40,3 ммоль). После перемешивания при 50 °С в течение 18 ч растворитель удаляют в вакууме и очистка неочищенного остатка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% MeOH в воде – 0,1% ТФК) дает искомый продукт. [МН+ 328,19].

20 Z2: Трет-бутиловый эфир ((R)-1-{2-[4-(бифенил-2-илкарбамоилокси)-пиперидин-1-ил]-ацетил}-пирролидин-3-ил)-карбаминовой кислоты:

25 Трет-бутиловый эфир {(R)-1-[2-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-ацетил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт Z1) (520 мг, 1,6 ммоль) и 2-бифенилизоцианат (930 мг, 2,65 ммоль) растворяют в NMP (2 мл) и нагревают при 70 °С в течение ночи. Очистку проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% MeOH в воде – 0,1% ТФК). Фракции, содержащие продукт, концентрируют в вакууме для удаления ацетонитрила и водную порцию обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия. Продукт экстрагируют с помощью ДХМ и объединенные органические порции концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. [МН+ 523,24].

40 Z3: 1-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-2-оксоэтил]-пиперидин-4-иловый эфир бифенил-2-илкарбаминовой кислоты:

45 Раствор трет-бутилового эфира ((R)-1-{2-[4-(бифенил-2-илкарбамоилокси)-пиперидин-1-ил]-ацетил}-пирролидин-3-ил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт Z2) (1,17 г, 2,24 ммоль) в ДХМ (10 мл) обрабатывают с помощью ТФК (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор подщелачивают путем прибавления насыщенного раствора бикарбоната натрия и затем экстрагируют с помощью

ДХМ. Объединенные органические порции промывают водой, рассолом, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. [МН+ 423,20].

Промежуточный продукт ЗА

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-Амино-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

Бис-(4-метоксифенил)-метил]-(2-хлор-9Н-пурин-6-ил)-амин

2,6-Дихлорпурин (9,50 г, 50,29 ммоль) растворяют в ТГФ (200 мл) в атмосфере аргона. Затем прибавляют диизопропиламин (7,14 г, 55,32 ммоль), С,С-бис-(4-метоксифенил)-метиламин (см. получение промежуточных продуктов) (12,22 г, 50,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при 50°C. Через 5 дней ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и заменяют на MeOH (250 мл). Полученный осадок отфильтровывают и сушат и получают искомое соединение. ¹Н ЯМР (d₆-DMSO, 400 МГц); 8,20(br s, 1H), 7,25(d, 4H), 6,90(d, 4H), 3,75(s, 6H), 3,15(m, 1H), МС (ИЭ+) m/e 396 (МН⁺).

(1S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол

Бис-(4-метоксифенил)-метил]-(2-хлор-9Н-пурин-6-ил)-амин (13 г, 32,87 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (100 мл) и сухой DMSO (2 мл) и суспензию охлаждают в бане со льдом. Затем медленно прибавляют гидрид натрия 95% (0,79 г, 32,87 ммоль) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. (1S,4R)-Цис-4-ацэтокси-2-циклопентен-1-ол (4,9 г, 34,5 ммоль) и трифенилфосфин (1,36 г, 5,17 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (50 мл). Этот раствор прибавляют к анионному раствору с помощью шприца. Затем прибавляют тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (2 г, 1,73 ммоль) и смесь перемешивают при 50°C. Через 2 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Реакционной смеси дают охладиться и растворитель удаляют в вакууме. Остаток разбавляют в метаноле (50 мл) и полученный осадок отфильтровывают и сушат и получают искомое соединение. ¹Н ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 9,10(m, 1H), 8,10(m, 1H), 7,30(d, 4H), 6,90(d, 4H), 6,55(d, 1H), 6,20(m, 1H),

5,95(m, 1H), 5,40(m, 1H), 5,30(d, 1H), 4,70(m, 1H), 3,70(s, 6H), 2,90(m, 1H), 1,70(m, 1H), МС (ИЭ+) m/e 478 (MH⁺).

(1S,4R)-4-(6-{[бис-(4-Метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты

(1S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енол (8,00 г, 16,75 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой пиридин (80 мл), затем диизопропиламин (16 мл). Прибавляют каталитическое количество ДМАП, затем этиловый эфир 3-оксибензотриазол-1-карбоновой кислоты (6,94 г, 33,50 ммоль, см. получение промежуточных продуктов). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 18 ч ТСХ показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между этилацетатом (500 мл) и 2М HCl (200 мл). Органический слой промывают водой (150 мл) и рассолом (150 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол 50:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 7,80(s, 1H), 7,25(dd, 4H), 6,85(dd, 4H), 6,65(m, 1H), 6,50(m, 1H), 6,35(m, 1H), 6,15(m, 1H), 5,65(m, 2H), 4,25(q, 2H), 3,80(s, 6H), 3,10(m, 1H), 1,95(m, 1H), 1,35(t, 3H).

[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-{2-хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9H-пурин-6-ил}-амин

(1S,4R)-4-(6-{[бис-(4-Метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-циклопент-2-ениловый эфир, этиловый эфир карбоновой кислоты (2,00 г, 3,64 ммоль), ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (0,87 г, 4,00 ммоль) и трифенилфосфин (0,14 г, 0,55 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона. Прибавляют сухой деоксигенированный ТГФ (20 мл), затем тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (0,21 г, 0,18 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 3 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, изогексан/этилацетат 4:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 8,20(s, 1H), 7,25(d, 4H), 6,85(d, 4H), 6,60(m, 1H), 6,35(m, 1H), 6,10(m, 1H),

5,80(m, 1H), 5,65(m, 1H), 5,35(m, 1H), 3,80(s, 6H), 3,15(m, 1H), 2,10(m, 1H), 1,55(s, 18H).

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диол

[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-{2-хлор-9-[(1R,4S)-4-(ди-Вос-амино)-циклопент-2-енил]-9H-пурин-6-ил}-амин (0,75 г, 1,11 ммоль) растворяют в ТГФ (15 мл). Прибавляют N-метилморфолин N-оксид (0,26 г, 2,22 ммоль), затем тетраоксид осмия (1,5 мл, 4% в воде). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 18 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, дихлорметан/метанол 50:1) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц); 7,75(s, 1H), 7,25(m, 4H), 6,85(m, 4H), 6,60(m, 2H), 5,70(m, 1H), 4,70(m, 2H), 4,60(m, 1H), 4,45(m, 1H), 3,80(s, 6H), 3,70(m, 1H), 3,40(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,65(m, 1H), 2,50(m, 1H), 1,55(s, 18H).

(1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-(6-амино-2-хлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диол трифторацетат

(1R,2S,3R,5S)-3-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диол (600 мг, 0,84 ммоль) растворяют в дихлорметане (4 мл). Прибавляют ТФК (2 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 18 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) получают искомое соединение. ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,10(s, 1H), 4,80(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,30(m, 1H), 3,60(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,30(m, 1H). МС (ИЭ+) m/e 285 (MH⁺).

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-Амино-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

(1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-(6-амино-2-хлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диол трифторацетат (промежуточный продукт для получения соединения примера 1) (20 мг, 39 мкмоль) и диизопропилэтиламин (25 мг, 190 мкмоль) помещают в колбу с сухим ТГФ (1 мл). Прибавляют пропионилхлорид (3,6 мг, 39 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре.

Через 3 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение, которое можно очистить с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК). ¹H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,10(s, 1H), 4,75(m, 1H), 4,60(m, 1H), 4,20(m, 1H), 4,00(m, 1H), 3,75(m, 1H), 3,25(m, 1H), 2,85(m, 1H), 2,40(q, 2H), 2,10(m, 1H), 1,20(t, 3H), МС (ИЭ+) m/e 341 (МН⁺).

Промежуточный продукт ZB

Фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты:

Раствор пиридина (2 мл) в ДХМ (10 мл) обрабатывают фенилхлорформиатом (1,83 г, 11,7 ммоль). К этому раствору прибавляют 3-аминопиридин (1,0 г, 10,6 ммоль) в ДХМ (8 мл), что приводит к нагреванию до 20 °С. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем ее концентрируют в вакууме. Остаток подвергают распределению между EtOAc и водой и органическую порцию отделяют. Эту органическую порцию промывают водой, насыщенным раствором бикарбоната натрия, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение в виде белого твердого вещества. (МН⁺ 215,13)

Промежуточный продукт ZC

Фениловый эфир пиридин-2-илметилкарбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты путем использования С-пиридин-2-илметиламина вместо 3-аминопиридина.

Промежуточный продукт ZD

Фениловый эфир (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты путем использования 3-аминометилфенола вместо 3-аминопиридина.

Промежуточный продукт ZE

Фениловый эфир (4-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты путем использования 4-аминобензолсульфонамида вместо 3-аминопиридина.

Промежуточный продукт ZF

Фениловый эфир (3-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты путем использования 3-аминобензолсульфонамида вместо 3-аминопиридина.

Промежуточный продукт ZG

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамид

ZG1: 3-Трет-бутоксид-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

Искомое соединение получают, как описано для (R)-2-бензилокси-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (пример 181, стадия 1), путем замены (R)-2-бензилоксипропионовой кислоты на 3-трет-бутоксипропионовую кислоту.

ZG2: 3-Трет-бутоксид-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J7) путем использования 3-трет-бутоксид-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (промежуточный продукт ZG1) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида.

ZG3: Трет-бутиловый эфир {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3-трет-бутоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (пример 181, стадия 3) путем использования 3-трет-бутоксид-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт ZG2) вместо (R)-2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-

хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 181, стадия 2).

5 ZG4: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамид

10 Искомое соединение получают аналогично получению (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-бензилоксипропионамид (пример 181, стадия 4) путем использования трет-бутилового эфира ((R)-1-[9-
15 [(1R,2S,3R,4S)-4-(3-трет-бутоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZG3) вместо трет-бутилового эфира ((R)-1-[9-
20 [(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (пример 181, стадия 3).

25 Промежуточный продукт ZH

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамид

30 Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) путем использования 4,4'-(2-аминоэтилиден)бисфенола (получен, как
35 описано в публикации Schelkun, R.M. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. (1999), 9(16), pp 2447-2452) вместо 2,2-дифенилэтиламина.

40 Промежуточный продукт ZI

2-Амино-1,1-бис-(4-хлорфенил)-этанол

Искомое соединение получают путем объединения 4,4'-дихлорбензофенона (5 г, 20 ммоль) и йодида цинка (480 мг, 1,49 ммоль) в ДХМ (100 мл).

45 Прибавляют триметилсилилцианид (2,17 г, 21,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь промывают водой (100 мл) и сушат над сульфатом магния, затем фильтруют и
50 удаляют растворитель при пониженном давлении. Остаток повторно растворяют

в сухом ТГФ (40 мл), прибавляют 1,0 М борана в ТГФ (40 мл) и реакционную смесь перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 24 ч. После охлаждения, летучие компоненты удаляют при пониженном давлении, остаток разбавляют метанолом (100 мл). Прибавляют концентрированную хлористоводородную кислоту и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение еще 2 ч, затем еще раз удаляют летучие компоненты при пониженном давлении и получают искомое соединение в виде гидрохлорида.

Промежуточный продукт ZJ

[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению промежуточного продукта J6 из промежуточного продукта J5 путем замены пропионилхлорида на ацетоксиацетилхлорид.

Промежуточный продукт ZK

((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилловый эфир уксусной кислоты

[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилловый эфир уксусной кислоты (промежуточный продукт ZJ; 1 экв.) и 4,4'-(2-аминоэтилиден)бисфенол (1,1 экв.; получен, как описано в публикации Schelkun, R.M. et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1999), 9(16), pp 2447-2452) объединяют в сухом ТГФ и обрабатывают с помощью ДИПЭА (1,2 экв.) и перемешивают при 50°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют с этилацетатом и последовательно промывают водой (×2) и рассолом, затем сушат над сульфатом магния, фильтруют и удаляют летучие компоненты при пониженном давлении и получают искомое соединение.

Промежуточный продукт ZL

((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилового эфира (уксусной кислоты (промежуточный продукт ZK) путем использования 2-амино-1,1-бис-(4-хлорфенил)-этанола (промежуточный продукт ZI) вместо 4,4'-(2-аминоэтилиден)бисфенола.

Промежуточный продукт ZM

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метиловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают путем объединения [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилового эфира уксусной кислоты (1 экв.) и (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ол 1 экв.) в дихлорметане с триэтиламино (1,1 экв.) и перемешивания в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют дихлорметаном и последовательно промывают 0,1М хлористоводородной кислотой, водой и рассолом, затем сушат над сульфатом магния. Фильтрация и удаление летучих компонентов при пониженном давлении дает искомое соединение.

Промежуточный продукт ZN

((1S,2R,3S,4R)-4-{2-Хлор-6-[(S)-1-гидроксиметил-2-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метиловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZM) путем использования 4-((S)-2-амино-3-гидроксипропил)-фенола вместо (S)-2-амино-3-фенилпропан-1-ола.

Промежуточный продукт ZO

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

ZO1: {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2, 2-Бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-((R)-3-трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилловый эфир уксусной кислоты

Суспензию ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2, 2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZL; 1 экв.) и (3R)-(+)-3-(Вос-амино)пирролидина (4 экв.) в ацетонитриле обрабатывают каталитическим количеством йодида натрия и затем нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 160°C. Через 1 ч растворитель удаляют в вакууме; очистка с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации дает искомое соединение.

ZO2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Раствор {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2, 2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-((R)-3-трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZO1) в MeOH (~0,5M) обрабатывают равным объемом 4M HCl в диоксане и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и очистку проводят с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации и получают искомое соединение.

Промежуточный продукт ZP

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминопипразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид.

ZP1: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-гидразинопурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (пример 168, стадия 2) путем использования {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-

метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (пример 168, стадия 1).

5 ZP2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(4-нитро-пиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению этилового эфира 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой
10 кислоты (пример 168, стадия 3) по реакции N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP1) и натриевой соли
15 нитромалонового альдегида (получена, как описано в публикации Fanta P.E. Org. Syntheses, Coll. Vol. 4 (1963), pp 844-845).

20 ZP3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают путем растворения N-((1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(4-нитро-пиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP2) в
25 метаноле (~1,0M), добавления 2:1 по массе смеси активированного угля и хлорида железа и избытка гидразинмоногидрата и перемешивания полученной смеси при 65°C в течение 4 ч. Фильтрация через целит™, удаление летучих
30 компонентов при пониженном давлении и очистка с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации, дает искомое соединение.

Промежуточный продукт ZQ

40 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-Аминопиразол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP)
45 путем использования ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZK) вместо
50

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1).

Промежуточный продукт ZR

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопирозол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J) вместо {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1).

Промежуточный продукт ZS

Этиловый эфир 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению этилового эфира 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил]-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 168, стадия 3) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP1) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-гидразинопурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (пример 168, стадия 2).

Промежуточный продукт ZT

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминопиразол-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопирозол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) путем использования {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-((S)-1-гидроксиметил-2-

фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-
 метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZM) вместо
 5 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты
 (промежуточный продукт Q1).

Промежуточный продукт ZU

10 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-
 пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

ZU1: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(4-нитро-имидазол-
 15 1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают путем растворения {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-
 хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 20 дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты
 (промежуточный продукт Q1) в N-метил-2-пирролидиноне с последующим
 прибавлением карбоната калия (5 экв.) и 4-нитро-1H-имидазола (10 экв.). Смесь
 25 нагревают с помощью микроволнового излучения при 150°C в течение 2 ч, затем
 разбавляют этилацетатом и последовательно промывают водой (×2) и рассолом,
 затем сушат над сульфатом магния. Фильтрация, удаление летучих
 компонентов при пониженном давлении и очистка с помощью колоночной
 30 флэш-хроматографии/кристаллизации дает искомое соединение.

ZU2: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-Аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-
 35 гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-
 [2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 40 дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP3)
 путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(4-нитро-
 имидазол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида
 (промежуточный продукт ZU1) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-
 45 дифенилэтиламино)-2-(4-нитро-пиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-
 дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP2).

Промежуточный продукт ZV

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-Аминоимидазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) путем использования ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZK) вместо {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) на стадии ZU1.

Промежуточный продукт ZW

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-Амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) из метилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) путем использования на стадии ZU1 3-нитро-1H-[1,2,4]триазола вместо 4-нитро-1H-имидазола.

Промежуточный продукт ZX

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-Амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) путем использования ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил)-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт ZK) вместо

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) и 3-нитро-1Н-[1,2,4]триазола вместо 4-нитро-1Н-имидазола на стадии ZU1.

Промежуточный продукт ZY

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают как это описано в публикации WO 9602553.

Получение конкретных соединений:

Пример 1

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетат

Стадия 1: 2-Бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J) путем замены пропионилхлорида на бензилоксиацетилхлорид.

Стадия 2: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетат

Раствор 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида (80 мг, 0,13 ммоль) в смеси NMP: MeCN (1 мл смеси 1:1) обрабатывают йодидом натрия (6 мг, 0,04 ммоль), затем (3R)-3-аминопирролидином (34 мг, 0,4 ммоль).

Реакционную смесь нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 200 °C. Через 30 мин ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. После очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) получают искомое соединение.

Стадия 3: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетат

5 Раствор N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (0,022 г, 0,03 ммоль) в этаноле (2 мл) в атмосфере аргона обрабатывают гидроксидом палладия на угле (0,05 г, 20 мас./мас.% углерода). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 ч и затем фильтруют через целитTM. Фильтрат концентрируют в вакууме и очистка неочищенного вещества с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (IsoluteTM C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) дает искомый продукт. (МН+ 573,4)

20 Пример 2

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

При перемешивании к раствору N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетата (пример 1) (1,1 г, 2 ммоль) в NMP (2 мл) и MeOH (10 мл) по каплям прибавляют фенилхлорформиат (0,47 г, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 30 комнатной температуре в течение 3 ч и затем обрабатывают 3-гидроксибензиламином (0,55 г, 4,45 ммоль) и перемешивают в течение еще 2 ч при 80 °С. Очистка продукта с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрил) дает искомое соединение. (МН+ 722,31)

45 Пример 3

Бензиловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 2 путем замены N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетата на бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L). (МН+ 783,3)

Пример 4

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорид

Раствор, содержащий N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетат (пример 1) (0,5 г, 0,87 ммоль) и фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB) (0,198 г, 0,87 ммоль) в NMP (1 мл), перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) получают искомое соединение. (МН+ 707,65)

Пример 5

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 4 путем замены фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB) на фениловый эфир (3-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (EP 365484). (МН+ 707,65)

Пример 6

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамидгидрохлорид

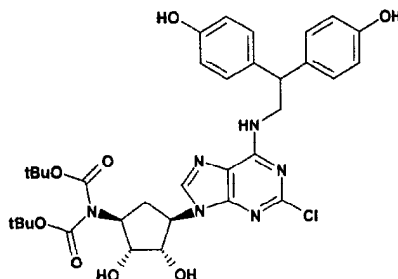
Это соединение получают аналогично получению соединения примера 4 путем замены фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты

(промежуточный продукт ZB) на фениловый эфир (4-сульфамойлфенил)-карбаминовой кислоты (JP 2002283758). (МН+ 771,60)

Пример 7

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Стадия 1:



Реакционную смесь, содержащую (1S,2R,3S,5R)-3-(ди-Вос-амино)-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диол (промежуточный продукт J4) (3,00 г, 5,95 ммоль) и 4,4'-(2-аминоэтилиден)бисфенол (получают по методике, описанной в публикации R.M.Schelkun et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452.) (1,5 г, 6,54 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл), обрабатывают с помощью ДИПЭА (1,2 мл, 7,14 ммоль) и перемешивают при 50°C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между ДХМ и 2М HCl. Органическую порцию отделяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение.

Стадия 2: (1S,2R,3S,5R)-3-Амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-циклопентан-1,2-диол

Раствор соединения, полученного в примере 7, стадия 1 (3,45 г, 5,80 ммоль), в метаноле (7 мл) обрабатывают с помощью 4М HCl в диоксане (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между насыщенным раствором бикарбоната натрия и ДХМ. Органическую порцию отделяют, сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение.

Стадия 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидтрифторацетат:

Смесь, содержащую (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-циклопентан-1,2-диол (1,03 г, 1,93 ммоль) и карбонат калия (1,34 г, 9,65 ммоль) в ДМФ (5 мл), обрабатывают ацетоксиацетилхлоридом (0,499 г, 4,63 ммоль) и ТЭА (0,78 г, 7,72 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток растворяют в метаноле и 5М КОН. Полученную смесь фильтруют с целью удаления нерастворенного карбоната калия и затем концентрируют в вакууме. Очистка остатка с помощью препаративной ВЭЖХ при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 5 до 100% ацетонитрила) дает искомое соединение. (МН+ 555,42).

Стадия 4: Гидрохлорид трет-бутилового эфира ((R)-1-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-9Н-пурин-2-ил}-пирролидин-3-ил)-карбаминовой кислоты

Смесь, содержащую N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидтрифторацетат (475 мг, 0,71 ммоль), трет-бутиловый эфир (R)-пирролидин-3-илкарбаминовой кислоты (0,529 г, 2,84 ммоль) и йодид натрия (106 мг, 0,71 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 160 °С. Через 30 мин ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. После очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) получают искомое соединение.

Стадия 5: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-циклопентан-1,2-диола (стадия 2)

Стадия 6: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Раствор, содержащий N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорид (15 мг, 0,02 ммоль) и фениловый эфир (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты (получают по методике, приведенной в публикации McDonnell M.E. et al *Biioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 531-534) (6 мг, 0,026 ммоль) в MeOH (0,5 мл), обрабатывают с помощью ТЭА (33 мкл, 0,23 ммоль) и затем нагревают при 100°C в течение 30 мин. Очистка неочищенного продукта с помощью препаративной ВЭЖХ при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 10 до 100% ацетонитрила) дает искомое соединение. (МН+ 803,46)

Примеры 8-10

Эти соединения, а именно,
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамидтрифторацетат (МН+ 803,46) (пример 8),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамидтрифторацетат (МН+ 803,45) (пример 9) и
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидтрифторацетат (МН+ 739,36) (пример 10) получают аналогично получению в примере 6 путем замены фенилового эфира (2-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты на фениловый эфир (2-сульфамойлбензил)-карбаминовой кислоты, фениловый эфир (3-сульфамойлбензил)-карбаминовой кислоты и фениловый эфир пиридин-2-илметилкарбаминовой кислоты, соответственно. Эти фениловые эфиры карбаминовой кислоты получают по методике, приведенной в публикации McDonnell M.E. et al. *Biioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 14 (2004) 531-534.

Пример 11

Трифторацетат метилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Стадия 1: Бензиловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Раствор бензилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L) (0,2 г, 0,31 ммоль) в NMP/ТГФ (3 мл 1:2 смеси) обрабатывают с помощью ТЭА (0,05 г, 0,46 ммоль), затем фениловым эфиром муравьиной кислоты (0,053 г, 0,34 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем обрабатывают 2-аминометилпиридином (0,076 г, 0,62 ммоль). Смесь нагревают при 50°C в течение ночи и затем растворитель удаляют в вакууме.

Очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) дает продукт в ацетонитриле, который затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ (3 раза). Объединенные органические порции сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 783,3)

Стадия 2: 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-Амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-2-илметилмочевина

Раствор бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты (0,13 г, 166 мкмоль) в этаноле (9 мл) в инертной атмосфере аргона обрабатывают палладием (10% на древесном угле) (44 мг). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтруют через целитTM. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 649,89)

Стадия 3: Трифторацетат метилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

5 Раствор 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-2-илметилмочевины (17 мг, 26 мкмоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывают с помощью
10 ТЭА (5 мг, 50 мкмоль), затем метилхлорформиатом (2,7 мг, 29 мкмоль).
Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и очистка неочищенной смеси с помощью препаративной ЖХ-МС дает искомое
15 соединение. (МН+ 707,49)

Пример 12

Трет-бутиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Стадия 1: Метилловый эфир 9-[(1R,4S)-4-(трет-бутоксикарбонилпропиониламино)-циклопент-2-енил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты:

25 Это соединение получают аналогично получению Ди-Вос-[(1S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопент-2-енил]-амина (промежуточный продукт J3) путем замены ди-трет-бутилиминодикарбоксилата на трет-бутиловый эфир пропионилкарбаминовой кислоты.

Стадия 2: Метилловый эфир 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбонилпропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

40 К суспензии, содержащей метилловый эфир 9-[(1R,4S)-4-(трет-бутоксикарбонилпропиониламино)-циклопент-2-енил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (6,6 г, 10,82 ммоль), метансульфонамид (1,03 г, 10,82 ммоль) и AD-mix-α (16,23 г) в трет-бутаноле (40 мл) и воде (40 мл), при перемешивании прибавляют тетраоксид осмия (3 4% раствора в воде). Реакционную смесь энергично перемешивают в течение 36 ч.
45 Реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и водой и органическую порцию сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Искомый
50 продукт осаждают из метанола. Дополнительное количество продукта извлекают

из маточного раствора с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании смесью ДХМ : метанол (25:1).

Стадия 3: Трет-бутиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-аминоэтилкарбамоил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты

Раствор, содержащий метиловый эфир 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(трет-бутоксикарбонилпропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (3,00 г, 4,66 ммоль) в этилендиамина (5 мл, 75 ммоль), нагревают при 90°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры этилендиамин удаляют в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании водой (100%), затем с помощью MeOH (100%) дает искомое соединение.

Стадия 4: Трет-бутиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-карбаминовой кислоты

К суспензии трет-бутилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-аминоэтилкарбамоил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (2,5 г, 4,05 ммоль) в ИПС (10 мл) прибавляют (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид имидазол-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт С) (151 мл 10 мг/мл раствора в ДХМ, 5,56 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании смесью ДХМ/MeOH (от 25:1 до 15:1). Полученное твердое вещество дополнительно очищают путем растворения в ДХМ и промывки раствора водой, сушки (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. (МН+ 820,7)

Пример 13

Трифторацетат метилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-

уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-
карбаминовой кислоты

Стадия 1: {2-[3-(3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-
этил}-амиддигидрохлорид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-
дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой
кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению (1S,2R,3S,5R)-3-
амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-
циклопентан-1,2-диола (пример 7, стадия 2) путем замены N-((1S,2R,3S,4R)-4-
{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорида на трет-бутиловый эфир
(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-
[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-карбаминовой кислоты (пример 12).

Стадия 2: Трифторацетат метилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-
дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-
уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-
карбаминовой кислоты

Смесь, содержащую {2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-
уреидо]-этил}-амиддигидрохлорид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-
дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой
кислоты (20 мг, 25 мкмоль), ТЭА (12,7 мг, 125 мкмоль) в ТГФ (2 мл),
обрабатывают метилхлорформиатом (6,0 мг, 63 мкмоль) и перемешивают при
комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и
очистка неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии с
обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) дает
искомый продукт. (МН+ 778,6)

Пример 14

{2-[3-(3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этил}-
амидтрифторацетат 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-
гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-
карбоновой кислоты

Стадия 1: Трифторацетат [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилового эфира уксусной кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 13 путем замены метилхлорформата на ацетоксиацетилхлорид.

Стадия 2: {2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты

Раствор трифторацетата [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилового эфира уксусной кислоты (0,015 г, 16 мкмоль) в метаноле (1 мл) обрабатывают карбонатом калия (0,01 г, 10 мкмоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и очистка неочищенного вещества с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) дает искомый продукт. (МН+ 778,6)

Пример 15

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид (промежуточный продукт Q) (60 мг, 0,11 ммоль) и 1,3-ди(R)-пирролидин-3-илмочевина (промежуточный продукт В) (91 мг, 0,46 ммоль) в сухом ДМСО (0,2 мл) перемешивают при 100°C в течение 2 ч. Очистка полученной смеси с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой С-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 20 до 70% ацетонитрила) дает продукт, который обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и повторно пропускают через колонку С-18с обращенной фазой. Колонку промывают сначала водой, затем с помощью MeOH (с прибавлением 1% аммиака) для

элюирования продукта, который концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 685,2)

Пример 16

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (пример 15) путем замены 1,3-ди(R)-пирролидин-3-илмочевины (промежуточный продукт В) на гидрохлорид 1-(R)-пирролидин-3-ил-3-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-ил)-мочевины (промежуточный продукт А). (МН+ 388,8)

Пример 17

Трифторацетат 4-[(R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-карбонил]-бензойной кислоты

Стадия 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-ацетамида на N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на 1,3-ди(R)-пирролидин-3-илмочевину (промежуточный продукт В).

Стадия 2: Трифторацетат 4-[(R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-карбонил]-бензойной кислоты

Раствор N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетата (стадия 1) (0,02 г, 29 мкмоль) ДИПЭА (0,0075 г, 58 мкмоль) в NMP (0,2 мл) обрабатывают раствором терефталойлхлорида (0,006 г, 14,5 мкмоль) в NMP (0,1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч реакционную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) и получают искомое соединение. (МН+ 831,6)

Пример 18

N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-6-морфолин-4-ил-никотинамидтрифторацетат

Стадия 1: Трифторацетат трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты:

Реакционную смесь, содержащую N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) (2,5 г, 4,80 ммоль) и (3R)-(+)-(3-Вос-амино)пирролидин (2,5 г, 13,6 ммоль) в ДМСО (8 мл), нагревают при 100 °С в течение ночи. Полученную смесь очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% MeOH в воде – 0,1% ТФК) и получают искомый продукт.

Стадия 2: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Трифторацетат трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (3,22 г, 4,80 ммоль) растворяют в 1,25 М HCl в MeOH (60 мл, 75 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и неочищенный продукт растворяют в минимальном объеме смеси

EtOH/насыщенный раствор карбоната натрия и очищают с помощью колоночной

хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% MeOH в воде) и получают искомый продукт.

Стадия 3: N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-6-морфолин-4-ил-никотинамидтрифторацетат

Раствор N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (22,8 мг, 0,04 ммоль) в ТГФ (1 мл) обрабатывают с помощью ТЭА (7,3 мг, 0,072 ммоль) и затем прибавляют к 6-морфолиноникотиноилхлорид (8,2 мг, 0,036 ммоль). Реакционную смесь встряхивают и затем выдерживают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) дает искомое соединение. (МН+ 761,4)

Пример 19

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Суспензию N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 18, стадия 2) (0,12 мг, 230 мкмоль) и гидрокарбоната натрия (27 мг, 253 мкмоль) в ДМСО (300 мкл) обрабатывают фенолхлоркарбонатом (36 мг, 230 мкмоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Эту реакционную смесь прибавляют к 2-пиколиламину (4,1 мг, 38 мкмоль) и перемешивают при 80 °С в течение 5 ч. Очистка неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) и получают искомое соединение. (МН+ 705,4)

Пример 20

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-4-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Стадия 1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амид имидазол-1-карбоновой кислоты:

Смесь, содержащую N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионамид (промежуточный продукт М) (0,24 г, 394 мкмоль) и КДИ (0,275 г, 1,7 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный раствор очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 100% ДХМ с переходом к 5% MeOH в ДХМ и получают искомое соединение в виде желтого масла. Масло содержит промежуточную имидазолмочевину вместе с меняющимся количеством соответствующих изоцианата и имидазола, которые в одинаковой степени применимы в качестве предшественников мочевины.

Стадия 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-4-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Пиридилметиламин (4,3 мг, 40 мкмоль) обрабатывают раствором {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амида имидазол-1-карбоновой кислоты (25 мг, 40 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток обрабатывают с помощью ТФК (0,5 мл) и водой (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч, реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с отбором по массе при элюировании смесью ацетонитрил : вода : трифторуксусная кислота и получают искомое соединение. (МН+ 705,4)

Пример 21

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 20 путем замены 4-пиридилметиламина на 3-гидроксibenзиламин. (МН+720,4)

Пример 22

N-{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-6-морфолин-4-ил-никотинамидгидрохлорид

Стадия 1: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид

Реакционную смесь, содержащую трет-бутиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) (2,00 г, 4,35 ммоль) и 4,4'-(2-аминоэтилиден)бисфенол (получен по методике, описанной в публикации R.M.Schelkun et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 9 (1999) 2447-2452.) (1,19 г, 5,20 ммоль) в сухом ТГФ (40 мл), обрабатывают с помощью ДИПЭА (0,67 г, 5,20 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней.

Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 20-70% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) получают искомое соединение.

Стадия 2: 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

Это соединение получают аналогично получению (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-циклопентан-1,2-диола (пример 7, стадия 2).

Стадия 3: Трифторацетат трет-бутилового эфира {(R)-1-[6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты

Это соединение получают аналогично получению гидрохлорида трет-бутилового эфира ((R)-1-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-9H-пурин-2-ил}-пирролидин-3-ил)-карбаминовой кислоты (пример 7, стадия 4).

Стадия 4: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

5 Раствор трифторацетата трет-бутилового эфира {(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой
10 кислоты (0,4 г, 0,57 ммоль) в ДХМ (5 мл) и ТФК (2,5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение.

15 Стадия 5: N-{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-6-морфолин-4-ил-никотинамидгидрохлорид

20 Суспензию N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (20 мг, 33 мкмоль) в сухом ТГФ обрабатывают с помощью NMP (0,5 мл), затем с помощью ТЭА (13,4 мг, 0,13 ммоль) и 6-
25 морфолиноникотиноилхлоридом (8,3 мг, 37 мкмоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин и затем растворитель удаляют в вакууме. Очистка с помощью колоночной
30 хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) дает искомое соединение. (МН+ 793,4)

35 Пример 23

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
40 дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид

Стадия 1: Фениловый эфир {(R)-1-[6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты
45

Смесь, содержащую N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
50 дигидроксициклопентил)-пропионамид (пример 22, стадия 4) (50 мг, 83 мкмоль) и карбонат калия (46 мг, 332 мкмоль) в NMP (1 мл), обрабатывают

фенилхлорформиатом и перемешивают при комнатной температуре в течение 90 мин. Эту смесь используют на следующей стадии без очистки.

Стадия 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид

Смесь, содержащую фениловый эфир {(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (12 мг, 16 мкмоль) и 2-(аминометил)пиридин (5,4 мг, 50 мкмоль) в NMP (0,5 мл), нагревают при 100°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) дает искомое соединение. (МН+ 737,5)

Пример 24

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорида (пример 23) путем замены 2-(аминометил)пиридина на соответствующий амин. (МН+ 752,5)

Пример 25

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид:

Раствор N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамидтрифторацетата (0,2 г, 0,28 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) обрабатывают с помощью ТЭА (113 мг, 1,12 ммоль), затем 3-изоцианатопиридином (38 мг, 0,31 ммоль). Реакционную смесь нагревают при 50 °C в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 10-50%

ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) дает продукт. Продукт дополнительно очищают путем растворения в MeOH и обработки насыщенным раствором бикарбоната натрия. Смесь пропускают через предварительно промытую (400 мл MeOH, затем 400 мл воды) колонку при элюировании смесью 0,5% аммиак (880 мл): вода (100 мл) затем водой (400 мл) и в конце MeOH и получают искомое соединение. (МН+ 693,4)

Пример 26

Гидрохлорид метилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Стадия 1: Трифторацетат бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Раствор, содержащий бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L) (0,1 г, 0,15 ммоль), пиридин-3-изоцианат (0,02 г, 0,17 ммоль) и ТЭА (0,017 г, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и очистку проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК). Фракции собирают и MeCN удаляют в вакууме. Оставшуюся водную порцию подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. МС (ИЭ+) m/e 769 (МН⁺).

Стадия 2: 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-Амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевина

К раствору трифторацетата бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты (стадия 1) (35 мг, 46 мкмоль) в этаноле (1 мл) в инертной атмосфере аргона прибавляют 10% палладий на угле (10 мг). Реакционную смесь продувают аргоном, помещают в

атмосферу с избыточным давлением водорода на ночь, затем смесь фильтруют через целит и катализатор промывают этанолом. Органические порции объединяют и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 635 (МН⁺).

Стадия 3: Гидрохлорид метилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 11 путем замены 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-2-илметилмочевины на 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевину. (МН⁺ 693,5)

Пример 27

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидгидрохлорид

Суспензию N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 18, стадия 2) (20 мг, 0,035 ммоль) и 3-изоцианатобензолсульфонамида (промежуточный продукт S) (17,7 мг, 0,095 ммоль) в ТГФ (1 мл) и ДМФ (1 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) дает искомое соединение. (МН⁺ 769,5)

Пример 28

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 27 с использованием соответствующего изоцианата. (МН⁺ 769,5)

Пример 29

1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-Амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-2-илметилмочевина

Стадия 1: Бензиловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты.

Раствор бензилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L) (0,2 г, 0,31 ммоль) в NMP/ТГФ (3 мл смеси 1:2) обрабатывают с помощью ТЭА (0,05 г, 0,46 ммоль), затем фениловым эфиром муравьиной кислоты (0,053 г, 0,34 ммоль).

Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч и затем обрабатывают 2-аминометилпирридином (0,076 г, 0,62 ммоль). Смесь нагревают при 50°C в течение ночи и затем растворитель удаляют в вакууме.

Очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) дает продукт в ацетонитриле, который затем промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ (3 раза). Объединенные органические порции сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 783,3)

Стадия 2: 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-Амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-2-илметилмочевина

Раствор бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты (0,13 г, 166 мкмоль) в этаноле (9 мл) в инертной атмосфере аргона обрабатывают палладием (10% на древесном угле) (44 мг). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и затем фильтруют через целитTM. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 649,89)

Примеры 30-32

Эти соединения, а именно,

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-ацетамидтрифторацетат (МН+ 691,5) (пример 30),
 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-амидтрифторацетат циклопропанкарбоновой кислоты (МН+ 717,5) (пример 31) и
 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-амидтрифторацетат циклобутанкарбоновой кислоты (МН+ 731,5) (пример 32) получают аналогично получению в примере 11 путем замены метилхлорформиата на соответствующий хлорангидрид кислоты.

Пример 33

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(N'-циано-N''-пиридин-3-илметилгуанидино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

Стадия 1: Этиламид (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-циано-2-фенилизоуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентанкарбоновой кислоты

Раствор N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 18, стадия 2) (50 мг) и дифенилцианокарбодиимидата (21 мг) в сухом ДХМ (2 мл) обрабатывают с помощью ТЭА (13 мкл) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 5 ч. Растворитель удаляют в вакууме и полученный остаток подвергают распределению между EtOAc и водой. Органическую порцию отделяют, сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме и получают неочищенный продукт, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ и получают искомое соединение. (МН+ 715).

Стадия 2: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(N'-циано-N''-пиридин-3-илметилгуанидино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

Смесь, содержащую этиламид (1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-циано-2-фенилизоуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентанкарбоновой кислоты (80 мг, 0,11 ммоль) и 2-

(аминометил)пиридин (35 мкл, 0,33 ммоль) в абсолютном этаноле (1 мл), нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 100 °C в течение 2500 с, затем 120 °C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и проводят очистку с помощью препаративной ВЭЖХ. Фракции объединяют, обрабатывают насыщенным раствором бикарбоната натрия и затем экстрагируют этилацетатом (3×). Органические порции сушат (Na₂SO₄) и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+ 729)

Пример 34

Метилловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Это соединение получают аналогично получению трифторацетата трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (пример 18, стадия 1) путем замены N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J) на метилловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт T) и путем замены (3R)-(+)-(3-Вос-амино)пирролидина на 1,3-ди(R)-пирролидин-3-илмочевину (промежуточный продукт В). (МН+ 685,2)

Пример 35

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-фенилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 27 путем замены 3-изоцианатобензолсульфонамида (промежуточный продукт S) на фенилизоцианат. (МН+ 690,9)

Пример 36

Метилловый эфир 4-[(R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-карбонил]-бензойной кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 17 путем замены терефталойлхлорида на метил-4-хлоркарбонилбензоат. Очистку проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 20 до 100% ацетонитрила) и получают искомое соединение. (МН+ 845,58)

Пример 37

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Суспензию N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 18, стадия 2) (20 мг, 38 мкмоль) и гидрокарбоната натрия (4,5 мг, 42 мкмоль) в ДМСО (300 мкл) обрабатывают фенолхлорформиатом (36 мг, 230 мкмоль) и затем перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Эту реакционную смесь прибавляют к 3-пиколиламину (4,1 мг, 38 мкмоль) и перемешивают при 80 °С в течение 5 ч. Очистку неочищенного продукта проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрила) и получают искомое соединение. (МН+ 705,4)

Пример 38

Трифторацетат бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Раствор, содержащий бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L) (0,1 г, 0,15 ммоль), пиридин-3-изоцианат (0,02 г, 0,17 ммоль) и ТЭА (0,017 г, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и очистку проводят с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК). Фракции собирают и MeCN удаляют в вакууме. Оставшуюся водную порцию подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные

органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют в вакууме и получают
искомый продукт. (МН+ 769,5)

Пример 39

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-
гидроксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

Стадия 1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-
пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-
пирролидин-3-ил}-амид имидазол-1-карбоновой кислоты:

Смесь, содержащую N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-
ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-
диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионамид (промежуточный
продукт М) (0,24 г, 394 мкмоль) и КДИ (0,275 г, 1,7 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл),
перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный раствор
очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с
помощью 100% ДХМ с переходом к 5% MeOH в ДХМ и получают искомое
соединение в виде желтого масла. Масло содержит промежуточную
имидазолмочевину вместе с меняющимся количеством соответствующих
изоцианата и имидазола, которые в одинаковой степени применимы в качестве
предшественников мочевины.

Стадия 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-
гидроксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат:

3-Аминофенол (4,3 мг, 40 мкмоль) обрабатывают раствором {(R)-1-[9-
((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амида имидазол-1-
карбоновой кислоты (25 мг, 40 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь
перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель
удаляют в вакууме и остаток обрабатывают с помощью ТФК (0,5 мл) и водой
(0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч
реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное неочищенное
вещество очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с отбором по массе при

элюировании смесью ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота и получают
искомое соединение. (МН+ 706,4)

Пример 40

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(4-Ацетиламинобензолсульфониламино)-
пирролидин-1-ил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид
(пример 18, стадия 2) (23 мг, 40 мкмоль) обрабатывают раствором 4-
ацетамидобензолсульфонилхлорида (9,5 мг, 0,039 ммоль) в NMP (0,5 мл) и
перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Очистка с помощью
препаративной ЖХ-МС дает искомое соединение. (МН+ 768,50)

Пример 41

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(4,5-Дигидро-1H-имидазол-2-иламино)-
пирролидин-1-ил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-пропионамид

Смесь, содержащую N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-
6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
пропионамид (пример 18, стадия 2) (30 мг, 0,053 ммоль) и 4,5-дигидро-1H-
имидазол-2-тиолгидройодид (24 мг, 0,106 ммоль) в абсолютном этаноле (2 мл),
обрабатывают с помощью ДМАП (каталитическое количество) и ТЭА (29 мкл,
0,212 ммоль). Полученную смесь нагревают с помощью микроволнового
излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при
150 °C в течение 4000 с. Растворитель удаляют в вакууме и очистка
неочищенного продукта с помощью препаративной ВЭЖХ ((30-95% ацетонитрил
в воде – 0,1% ТФК) дает искомое соединение. (МН+ 639,63)

Пример 42

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{N'-[1-Циклогексилметилен]-гидразино}-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Стадия 1: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-
гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид:

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) (1,0 г, 1,91

ммоля) и гидразинмоногидрат (12 мл) перемешивают в течение 72 ч и затем прибавляют изопропиловый спирт (10 мл). Растворитель удаляют в вакууме и остаток разбавляют водой (10 мл) и перемешивают в течение 12 ч. Полученное тонкодисперсное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме и получают продукт. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил) (МН+ 517)

Стадия 2: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{N'-[1-Циклогексилметилен]-гидразино}-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

К раствору N-{4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (стадия 1) (0,1 г, 0,19 ммоля) в сухом метаноле (5 мл) прибавляют циклогексанкарбоксальдегид (0,026 г, 0,23 ммоля). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очистка с помощью препаративной ТСХ дает искомое соединение. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 611,45)

Пример 43

Гидрохлорид 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевины

Раствор 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевины (пример 26, стадия 2) (17 мг, 26 ммолей) в дихлорэтано (1 мл) обрабатывают пропанальдегидом (1,5 мг, 26 ммолей) и помещают в атмосферу аргона. Прибавляют триацетоксиборогидрид натрия (10 мг, 51 мкмоль) и реакцию смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь нейтрализуют с помощью 2М NaOH (5 капель) и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 20 до 100% ацетонитрила) и получают искомое соединение. (МН+ 677,14)

Пример 44

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-Амино-2-{N'-[1-циклогексилметилен]гидразино}-
 пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]пропионамид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 42
 путем замены N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-
 ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (промежуточный продукт J) на
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-амино-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-
 пропионамидтрифторацетат (промежуточный продукт ZA). (МН+ 431,33)

Пример 45

Пиридин-3-иламидгидрохлорид (R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-
 дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-
 пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 23
 путем замены фенилового эфира {(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-
 этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-
 9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты на N-((1S,2R,3S,4R)-
 4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-
 пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
 пропионамидтрифторацетат (пример 17, стадия 1) и путем замены
 (аминометил)пиридина на фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты
 (промежуточный продукт ZB). (МН+ 803,8)

Примеры 46-47

Эти соединения, а именно,
 {2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этил}-
 амидтрифторацетат 9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(3,3-диметилуреидо)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой
 кислоты (МН+ 791,6) (пример 46) и
 трифторацетат [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-
 тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-
 2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-метилового эфира уксусной кислоты
 (пример 47) получают аналогично получению соединения примера 13 путем
 замены метилхлорформиата на диметилкарбамоилхлорид или на
 ацетоксиацетилхлорид соответственно.

Пример 48

(2-Метансульфониламиноэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: Метиловый эфир 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Гидрохлорид метилового эфира 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (получают по методике, описанной в заявке WO 2001/94368) (35 г, 85,3 ммоль) помещают в колбу в атмосфере аргона.

Прибавляют сухой CHCl_3 (300 мл) и N,O-бис(триметилсилил)ацетамид (61 мл) и реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч.

Реакционной смеси дают охладиться и все летучие вещества удаляют в вакууме.

К полученному маслу прибавляют MeOH (300 мл). Полученное белое твердое вещество фильтруют и промывают с помощью MeOH (2×200 мл) и затем сушат в вакуумном сушильном шкафу и получают искомое соединение. ^1H ЯМР (DMSO, 400 МГц).

Стадия 2: Метиловый эфир 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-((1R,4S)-4-гидроксициклопент-2-енил)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

К метилому эфиру 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (5 г 13,4 ммоль) в атмосфере аргона прибавляют сухой деоксигенированный тетрагидрофуран (100 мл) и сухой диметилсульфоксид (2 мл). Затем прибавляют гидрид натрия 95% (0,32 г, 13,4 ммоль) и раствор перемешивают при 40°C. Отдельно к (1S,4R)-цис 4-ацэтокси-2-циклопентен-1-олу (1,89 г, 13,4 ммоль), трифенилфосфину (0,53 г, 2,0 ммоль) и трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,69 г, 0,67 ммоль) прибавляют сухой деоксигенированный тетрагидрофуран (20 мл) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 мин. Этот раствор прибавляют к анионному раствору с помощью шприца и затем полученную смесь перемешивают при 80°C. Через 2 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Реакционной смеси дают охладиться, прибавляют метанол и твердое вещество отфильтровывают. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают искомое соединение путем осаждения из смеси дихлорметан/гексан. ^1H ЯМР (MeOD, 400 МГц); 8,15(s, 1H), 7,40-7,15(m, 10H), 6,20(m, 1H), 5,95(m, 1H), 5,50(m, 2H),

4,75(m, 2H), 4,55(m, 1H), 4,10(m 2H), 3,90(s, 2H), 3,80(s, 1H), 2,9(m, 1H), 1,75(m, 1H).

Стадия 3: Метилловый эфир 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-((1R,4S)-4-этоксикарбонилоксициклопент-2-енил)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-((1R,4S)-4-гидроксициклопент-2-енил)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (2,80 г, 6,14 ммоль) помещают в высушенную воздухом колбу в атмосфере аргона.

Прибавляют сухой тетрагидрофуран (30 мл), затем сухой пиридин (0,97 г, 12,3 ммоль). Медленно прибавляют этилхлорформиат (2,66 г, 24,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре. Через 3 ч ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Растворитель удаляют в вакууме и остаток подвергают распределению между дихлорметаном (200 мл) и 1М HCl (2×200 мл). Органический слой промывают водой (2×100 мл) и рассолом (2×100 мл), сушат над MgSO₄, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. После очистки с помощью колоночной флэш-хроматографии (диоксид кремния, 4% MeOH в дихлорметане) получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 528,3 (МН⁺).

Стадия 4: Метилловый эфир 9-((1R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламиноциклопент-2-енил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 6-(2,2-дифенилэтиламино)-9-((1R,4S)-4-этоксикарбонилоксициклопент-2-енил)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (2,2 г, 4,2 ммоль) растворяют в деоксигенированном тетрагидрофуране. Полученный раствор перемешивают в атмосфере аргона при комнатной температуре.

Прибавляют ди-трет-бутилиминодикарбоксилат (0,9 г, 4,2 ммоль), трифенилфосфин (0,16 г, 0,63 ммоль) и триэтиламин (0,42 г, 4,2 ммоль), затем трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (0,22 г, 0,21 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивают при 45°С в течение 4 ч, дают охладиться до комнатной температуры, прибавляют метанол и реакционную смесь фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме. Полученное масло очищают с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, 80% эфир в гексане) и получают искомое соединение, МС (ИЭ+) m/e 536,4 (МН⁺).

Стадия 5: Метилловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают из метилового эфира 9-((1R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламиноциклопент-2-енил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты по методике, аналогичной использованной для получения (1R,2S,3R,5S)-3-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-5-(ди-Вос-амино)-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт JJ2). МС (ИЭ+) m/e 689,4 (МН⁺).

Стадия 6: Метилловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (0,5 г, 0,73 ммоль) растворяют в диоксане и перемешивают в атмосфере аргона. Прибавляют 4М НСl в диоксане (3,68 мл, 14,5 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение 20 ч, затем концентрируют в вакууме. Искомое соединение получают с помощью колоночной флэш-хроматографии (IsoluteTM C18, 0-100% ацетонитрил в воде). МС (ИЭ+) m/e 489,3 (МН⁺).

Стадия 7: Метилловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Гидрохлорид метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (200 мг, 0,36 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (5 мл). Прибавляют диизопропилэтиламин (0,16 мл, 0,9 ммоль) и раствор перемешивают в течение 10 мин. Прибавляют пропионилхлорид (33 мг, 0,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию останавливают метанолом и с помощью колоночной флэш-хроматографии (IsoluteTM C18, 0-100% ацетонитрил в воде) получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 545,3 (МН⁺).

Стадия 8: (2-Аминоэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Метилловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (62 мг, 1,0 ммоль) растворяют в этилендиамина (3,4 мл, 51 ммоль) и раствор перемешивают при 105°C. Через 45 мин ЖХ-МС показывает, что реакция завершилась. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде) получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 573,4 (МН⁺).

Стадия 9: (2-Метансульфониламиноэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Раствор (2-аминоэтил)-амида 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (0,01 г, 0,017 ммоль) в хлороформе (1 мл) обрабатывают мезилхлоридом (1 мл 3 мг/мл раствора в хлороформе) и ТЭА (0,003 мл). После перемешивания при 5°C в течение 1 ч, реакционную смесь разбавляют с помощью ДХМ и экстрагируют с помощью 1 М НСl. Органическую порцию отделяют и концентрируют в вакууме и получают искомый продукт. (МН+ 651,5)

Примеры 49-55

Эти соединения,

{2-[3-(3-метоксифенил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+ 722,4) (пример 49),

{2-[3-(3-циано-фенил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+ 717,5) (пример 50),

трифторацетат этилового эфира [3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-уксусной кислоты (МН+ 702,5) (пример 51),

[2-(3-этилуреидо)-этил]-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+ 644,5) (пример 52),
 {2-[3-(4-метоксифенил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+ 722,5) (пример 53),
 {2-[3-(4-циано-фенил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+ 717,5) (пример 54) и
 трифторацетат метилового эфира 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-бензойной кислоты (МН+ 750,4) (пример 55)
 получают аналогично получению соединения примера 48 путем замены мезилхлорида (стадия 9) на соответствующий изоцианат

Пример 56

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-феноксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (пример 18, стадия 2) (0,023 г, 40 мкмоль) обрабатывают раствором 4-феноксифенилизотиоцианата (0,0078 г, 39 мкмоль) в NMP (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи проводят очистку с помощью препаративной ЖХ-МС с отбором по массе при элюировании смесью ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота и получают искомое соединение. (МН+ 782,5)

Примеры 57-90

Эти соединения, а именно,

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(2-феноксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 782,5) (пример 57),

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(4-трифторметил-
 бензолсульфониламино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
 5 дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 779,4) (пример 58),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3,4,5-
 триметоксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 780,5) (пример 59),
 10 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((E)-2-фенил-
 этиленсульфониламино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 737,5) (пример 60),
 15 трифторацетат этилового эфира (3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-
 пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-
 пирролидин-3-ил}-уреидо)-уксусной кислоты (МН+ 700,5) (пример 61),
 20 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
 циклопропанкарбоновой кислоты (МН+ 639,5) (пример 62),
 25 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-
 (2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 627,5) (пример 63),
 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(3,3-диметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-6-(2,2-
 30 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 642,5) (пример 64),
 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-
 35 (2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
 бензамидтрифторацетат (МН+ 689,5) (пример 65),
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-изопропилуреидо)-
 40 пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 656,5) (пример 66),
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-этилуреидо)-
 45 пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 642,5) (пример 67),
 трифторацетат бензилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-
 пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-
 50 пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (МН+ 705,3) (пример 68)

и N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-гидроксифенил)-
уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-
пропионамидтрифторацетат (МН+ 745,6) (пример 69),
 5 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{(R)-3-[3-(2,3-дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-уреидо]-
пирролидин-1-ил}-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 748,5) (пример 70),
 10 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
бензо[1,2,5]тиадиазол-5-карбоновой кислоты (МН+ 733,4) (пример 71),
 15 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
хиноксалин-6-карбоновой кислоты (МН+ 727,5) (пример 72),
 20 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{(R)-3-[3-(3,4-дигидро-2Н-бензо[b][1,4]dioxepin-7-ил)-
уреидо]-пирролидин-1-ил}-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 762,5) (пример 73),
 25 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{(R)-3-[3-(4-Циано-фенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-6-
(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-
пропионамидтрифторацетат (МН+ 715,5) (пример 74),
 30 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 4-(4-
хлор-бензолсульфонил)-3-метил-тиофен-2-карбоновой кислоты (МН+ 870,5)
(пример 75),
 35 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 3-
хлор-4-(пропан-2-сульфонил)-тиофен-2-карбоновой кислоты (МН+ 821,4)
(пример 76),
 40 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-
трифторметоксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 774,4) (пример 77),
 45 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-
метилсульфанилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 736,4) (пример 78),
 50

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-метилсульфанилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 736,4) (пример 79),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
 хиноксалин-2-карбоновой кислоты (МН+ 727,5) (пример 80),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
 бензо[1,2,5]тиадиазол-4-карбоновой кислоты (МН+ 733,4) (пример 81),
 трифторацетат диметилового эфира 5-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-изофталевой кислоты (МН+ 806,5) (пример 82),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-ацетиламино]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 742,5) (пример 83),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат
 пиридин-2-карбоновой кислоты (МН+ 676,5) (пример 84),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 1-(4-метоксифенил)-5-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (МН+ 785,5) (пример 85),
 трифторацетат бензилового эфира 3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-илкарбамоил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты (МН+816,6) (пример 86),
 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-4-дипропилсульфамоилбензамидтрифторацетат (МН+ 838,4) (пример 87),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 1-(4-

трифторметилпиримидин-2-ил)-пиперидин-4-карбоновой кислоты (МН+ 828,4) (пример 88),

5 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
никотинамидтрифторацетат (МН+ 676,4) (пример 89),

10 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
изоникотинамидтрифторацетат (МН+ 676,3) (пример 90),

получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-
15 дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-феноксифенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-
пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетата (пример
56) путем замены 4-феноксифенилизоцианата на соответствующий изоцианат
20 или хлорангидрид кислоты. При реакциях, проводимых с использованием
хлорангидридов кислот, добавляют избыток триэтиламина.

Примеры 91-92

Эти соединения, а именно,

25 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(1-этилпропиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
изоникотинамидгидрохлорид (МН 566,4+) (пример 91) и

30 N-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(3,3-диметил-бутиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
изоникотинамидгидрохлорид (МН+ 580,5) (пример 92),

35 получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-
аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1,
40 стадия 2) путем замены (3R)-3-аминопирролидина на (R)-N-пирролидин-3-
илизоникотинамид (промежуточный продукт О) и путем замены 2-бензилокси-
N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-ацетамида подходящим исходным веществом.

45 Получение исходных веществ описано в настоящем изобретении или их можно
получить из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный
50 продукт G) и соответствующего амина по методике, аналогичной

использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)

Пример 93

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(1-этилпропиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидгидрохлорид 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илурейдо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (пример 15) путем замены N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт Q) на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(1-этилпропиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид [получен из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) и соответствующего амина по методике, аналогичной использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)] и путем замены 1,3-ди(R)-пирролидин-3-илмочевины (промежуточный продукт В) на (R)-пирролидин-3-иламид 5-метилизоксазол-3-карбоновую кислоту (промежуточный продукт Р). (МН+ 570,4)

Пример 94

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-Бензилпирролидин-3-иламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-амидтрифторацетат циклобутанкарбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-амид циклобутанкарбоновой кислоты (промежуточный

продукт К) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на (R)-1-бензилпирролидин-3-иламин. (МН+ 687,5)

Пример 95

{2-[3-(2-Диизопропиламиноэтил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

К раствору, содержащему (2-аминоэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (25 мг, 0,04 ммоль) (пример 48, стадия 8) в толуоле (0,8 мл) и ИПС (0,4 мл) прибавляют (2-диизопропиламиноэтил)-амид имидазол-1-карбоновой кислоты (10 мг, 0,04 ммоль) в ДХМ (0,44 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в инертной атмосфере аргона в течение ночи и затем растворитель удаляют в вакууме. Очистка полученного неочищенного продукта с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК) дает искомый продукт. (МН+ 372,3)

Примеры 96-98

Эти соединения, а именно,

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-1-бензилпирролидин-3-иламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 661,6) (пример 96), трифторацетат трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (МН+ 661,6) (пример 97) и трифторацетат трет-бутилового эфира (R)-3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-иламино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (МН+ 671,5) (пример 98), получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-

дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на соответствующий амин.

Пример 99

(2-Пропиониламиноэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: (2-Аминоэтил)-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты:

Искомое соединение получают аналогично получению (2-аминоэтил)-амида 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (пример 48, стадия 8) путем замены метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты на метиловый эфир 9-((1R,2S,3R,4S)-4-ди-трет-бутоксикарбониламино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (пример 48, стадия 5).

Стадия 2: (2-Аминоэтил)-амидгидрохлорид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают из (2-аминоэтил)-амидгидрохлорида 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты аналогично получению (1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-циклопентан-1,2-диола (пример 7, стадия 2).

Стадия 3: 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (2-пропиониламиноэтил)-амид

Искомое соединение получают аналогично получению метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (пример 48, стадия 7) путем замены гидрохлорида метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой

кислоты на (2-аминоэтил)-амидгидрохлорид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты. (МН+ 629,5)

Пример 100

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-Аминоэтиламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на этилендиамин. (МН+545,4)

Пример 101

(2-{3-[1-(3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: Трет-бутиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этилкарбамоил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этилкарбамоил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-карбаминовой кислоты (пример 12) путем замены (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида имидазол-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт С) на (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амид 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (промежуточный продукт Н).

Стадия 2: (2-{3-[1-(3,4,5,6-Тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амиддигидрохлорид 9-

((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты

Раствор трет-бутилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-(2-{3-[1-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этилкарбамоил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (76,7 мг, 81 мкмоль) в MeOH (0,5 мл) обрабатывают с помощью 4M HCl в диоксане (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение, которое используют на следующей стадии без очистки.

Стадия 3: (2-{3-[1-(3,4,5,6-Тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил) амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты (пример 48, стадия 7) путем замены гидрохлорида метилового эфира 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты на (2-{3-[1-(3,4,5,6-тетрагидро-2H-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амиддигидрохлорид 9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-карбоновой кислоты. (МН+ 451,8)

Примеры 102-104

Эти соединения, а именно, трифторацетат трет-бутилового эфира {1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пиперидин-4-ил}-карбаминовой кислоты (МН+ 685,6) (пример 102), N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(1-бензилпиперидин-4-иламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 675,5) (пример 103) и N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[1,4]дiazепан-1-ил-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+585,5) (пример 104)

получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на соответствующий амин.

Примеры 105 и 106

Эти соединения, а именно, трифторацетат трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(циклобутанкарбониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (МН+ 697,3) (пример 105) и трифторацетат трет-бутилового эфира (S)-3-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-(циклобутанкарбониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-иламино]-пирролидин-1-карбоновой кислоты (МН+697,3) (пример 106) получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-амид циклобутанкарбонической кислоты (промежуточный продукт К) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на соответствующий амин.

Пример 107

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат

Это соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-

дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-
 5 {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем
 10 замены (3R)-3-аминопирролидина на 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-иламин. (МН+ 331,7)

Пример 108

Бензиловый эфир 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбоновой кислоты

К раствору (2-аминоэтил)-амида 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (пример 48, стадия 8) (0,1 г, 174 ммоля) в хлороформе (5 мл) прибавляют 4-изоцианато-Z-пиперидин (0,045 г, 0,174 ммоля) в хлороформе (5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение
 25 ночи и затем прибавляют метанол для удаления остаточного изоцианата. Растворитель удаляют в вакууме и получают искомое соединение. (МН+833,5)

Пример 109

{2-[3-(5-Метил-3-фенилизоксазол-4-ил)-уреидо]-этил}-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению бензинового эфира 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 108) путем замены 4-изоцианато-Z-пиперидина на 4-изоцианато-5-метил-3-фенилизоксазол. (МН+773,5)

Примеры 110-112

Эти соединения, а именно,
 45 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 599,5) (пример 110),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-метиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 585,4) (пример 111) и

трифторацетат (4-{2-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-иламино]-этил}-имидазол-1-ил)-уксусной кислоты (МН+ 654,3) (пример 112)

получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата в примере 1 (стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на соответствующий амин.

Пример 113

(2-{3-[1-(4-Метоксифенилкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: [2-(3-Пиперидин-4-илуреидо)-этил]-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Раствор бензилового эфира 4-[3-(2-{9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 108) (0,145 г, 0,174 ммоль) в метаноле (1 мл) в атмосфере аргона обрабатывают гидроксидом палладия на угле (0,054 г, 20 мас./мас.% угля). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода и перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч и затем фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме и получают искомое соединение в виде зеленого масла.

Стадия 2: (2-{3-[1-(4-Метоксифенилкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-

пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению бензилового эфира 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 108) путем замены (2-аминоэтил)-амида 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты на [2-(3-пиперидин-4-илуреидо)-этил]-амид 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты и путем замены 4-изоцианато-Z-пиперидина на 1-изоцианато-4-метоксибензол. (МН+848,6)

Примеры 114-115

Эти соединения, а именно, (2-{3-[1-(4-циано-фенилкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты (МН+843,6) (пример 114) и этиловый эфир трифторацетата ({4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбонил}-амино)-уксусной кислоты (МН+ 828,6) (пример 115) получают аналогично получению соединения примера 113 путем замены 1-изоцианато-4-метоксибензола на соответствующий изоцианат.

Пример 116

[2-(3-{1-[1-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-илкарбамоил]- пиперидин-4-ил}-уреидо)-этил]-амидтрифторацетат 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению (2-{3-[1-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-илкарбамоил)-пиперидин-4-ил]-уреидо}-этил)амидтрифторацетата 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-

карбоновой кислоты (пример 101) путем замены (3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амида 4-[(имидазол-1-карбонил)-амино]-пиперидин-1-карбоновой кислоты на промежуточный продукт I. (МН+514,9)

Примеры 117- 125

Эти соединения, а именно,

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2,2-бис-(4-метоксифенил)-этиламино]-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 659,4) (пример 117),
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[2-(4-фторфенил)-2-фенилэтиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 617,4)(пример 118),
 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-(1-этилпропиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 489,3) (пример 119),
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(9Н-флуорен-9-илметил)-амино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 597,4) (пример 120),
 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 553,4) (пример 121),
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(нафталин-1-илметил)-амино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 559,4) (пример 122),
 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(2'-циано-бифенил-4-илметил)-амино]-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 610,3) (пример 123),
 N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-(3,3-диметил-бутиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 503,4) (пример 124) и
 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[2-(4-сульфамоилфенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 602,3) (пример 125)

получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены (3R)-3-аминопирролидина на диметил-(R)-пирролидин-3-иламин и путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на подходящие исходные вещества. Получение исходных веществ описано в настоящем изобретении или их можно получить из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) и соответствующего амина по методике, аналогичной использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)

Пример 126

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-(2-Ацетиламино-4-метил-тиазол-5-сульфониламино)-пирролидин-1-ил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (пример 18, стадия 2) (0,023 г, 40 мкмоль) обрабатывают раствором 2-ацетамидо-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида (0,0104 г, 39 мкмоль) в NMP (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи, проводят очистку с помощью препаративной ЖХ-МС с отбором по массе при элюировании смесью ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота и получают искомое соединение. (МН+ 789,4)

Примеры 127-132

Эти соединения, а именно,

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-фенилизоксазол-4-ил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 771,5) (пример 127),
 {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 5-пиридин-2-ил-тиофен-2-карбоновой кислоты (МН+ 758,4) (пример 128),

трифторацетат бензилового эфира 4-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-илкарбамоил}-пиперидин-1-карбоновой кислоты (МН+ 816,6) (пример 129),

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-метил-5-фенилизоксазол-4-ил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 771,5) (пример 130), {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 1,3-диметил-1H-тиено[2,3-с]пирозол-5-карбоновой кислоты (МН+ 749,4) (пример 131),

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 1-метил-1H-бензотриазол-5-карбоновой кислоты (МН+ 730,5) (пример 132), получают аналогично получению соединения примера 126 путем замены 2-ацетамида-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида на соответствующий изоцианат или хлорангидрид кислоты. При реакциях, проводимых с использованием хлорангидридов кислот, добавляют избыток триэтиламина.

Пример 133

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-формамидагидрохлорид

Стадия 1: Трифторацетат бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты

Раствор, содержащий бензиловый эфир {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт L) (0,1 г, 0,15 ммоль), пиридин-3-изоцианат (0,02 г, 0,17 ммоль) и ТЭА (0,017 г, 0,17 ммоль) в ТГФ (2 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% ТФК). Фракции собирают и MeCN удаляют в

вакууме. Оставшуюся водную порцию подщелачивают насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют с помощью ДХМ. Объединенные органические экстракты сушат (MgSO_4) и концентрируют в вакууме и получают

искомый продукт. МС (ИЭ+) m/e 769 (MH^+).
Стадия 2: 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-Амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевина

К раствору трифторацетата бензилового эфира ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-карбаминовой кислоты (35 мг, 46 мкмоль) в этаноле (1 мл) в инертной атмосфере аргона прибавляют 10% палладий на угле (10 мг). Реакционную смесь продувают аргоном помещают в атмосферу с избыточным давлением водорода на ночь, затем смесь фильтруют через целит и катализатор промывают этанолом. Органические порции объединяют и концентрируют в вакууме и получают искомое соединение. МС (ИЭ+) m/e 635 (MH^+).

Стадия 3: N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-формамидгидрохлорид

Уксусный ангидрид (1,9 мг, 19 ммоль) и муравьиную кислоту (1,4 мг, 30 ммоль) перемешивают в течение 30 мин и затем прибавляют к раствору 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевины (11 мг, 17 мкмоль) в ТГФ (0,5 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) дает искомое соединение. (MH^+ 663,5)

Пример 134

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат (R)-3-диметиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты

Стадия 1: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амид имидазол-1-карбоновой кислоты:

Смесь, содержащую N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионамид (промежуточный продукт М) (0,24 г, 394 мкмоль) и КДИ (0,275 г, 1,7 ммоль) в сухом ДХМ (6 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Полученный раствор очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 100% ДХМ с переходом к 5% MeOH в ДХМ и получают искомое соединение в виде желтого масла. Масло содержит промежуточную имидазолмочевину вместе с меняющимся количеством соответствующих изоцианата и имидазола, которые в одинаковой степени применимы в качестве предшественников мочевины.

Стадия 2: {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат (R)-3-диметиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты:

Диметил-(R)-пирролидин-3-иламин (4,6 мг, 40 мкмоль) обрабатывают раствором {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амида имидазол-1-карбоновой кислоты (25 мг, 40 мкмоль) в ДХМ (1 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме и остаток обрабатывают с помощью ТФК (0,5 мл) и водой (0,5 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученное неочищенное вещество очищают с помощью препаративной ЖХ-МС с отбором по массе при элюировании смесью ацетонитрил: вода: трифторуксусная кислота и получают искомое соединение. (МН+ 711,5)

Пример 135

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат 4-(2-цианоэтил)-пиперазин-1-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетата (R)-3-
 5 диметиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 134) путем замены диметил-(R)-пирролидин-3-иламина на соответствующий амин. (МН+ 697,4)

Примеры 136 -155

Эти соединения, а именно,

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[[1R,3S)-2,2-диметил-3-(2-метилпропенил)-циклопропилметил]-амино}-пурин-9-ил)-2,3-
 15 дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат (МН+ 555,6) (пример 136),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1R,2R)-2-бензилоксициклопентиламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 20 пропионамидтрифторацетат (МН+ 593,5) (пример 137),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-2-бензилоксициклопентиламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 25 пропионамидтрифторацетат (МН+ 593,5) (пример 138),
 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((1S,2S)-бициклопентил-2-иламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 555,6) (пример 139),
 30 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-бензилпирролидин-3-иламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 578,5) (пример 140),
 35 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-бензилпирролидин-3-иламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 578,5) (пример 141),
 40 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-(2-пиперидин-1-илэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 530,5) (пример 142),
 45 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[2-(4-бензилпиперидин-1-ил)-этиламино]-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
 пропионамидтрифторацетат (МН+ 620,5) (пример 143),
 50

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-((S)-2-фенил-1-пирролидин-1-илметилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 606,5) (пример 144),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-иламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 579,5) (пример 145),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-3-метил-бутиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 519,5) (пример 146),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-3-метилсульфанилпропиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 537,5) (пример 147),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((R)-1-бензил-2-гидроксиэтиламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 553,5) (пример 148),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-((1S,2S)-2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 569,5) (пример 149),

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(S)-2-гидрокси-1-(4-гидроксибензил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 569,5) (пример 150),

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(S)-2-гидрокси-1-(1Н-имидазол-4-илметил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 543,5) (пример 151),

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(S)-2-гидрокси-1-(1Н-индол-3-илметил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 592,4) (пример 152),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-бензил-2-метоксиэтиламино)-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 567,4) (пример 153),

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-[(S)-1-(4-бензилоксибензил)-2-гидроксиэтиламино]-2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетат (МН+ 659,4) (пример 154)
и

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-диметиламинопирролидин-1-ил)-6-[(1S,2S)-2-гидрокси-1-гидроксиметил-2-(4-метилсульфанилфенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (МН+ 615)
(пример 155)

получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены (3R)-3-аминопирролидина на диметил-(R)-пирролидин-3-иламин и путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на подходящие исходные вещества. Получение исходных веществ описано в настоящем изобретении или их можно получить из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) и соответствующего амина по методике, аналогичной использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2).

Пример 156

N-{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-метоксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-изоникотинамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены (3R)-3-аминопирролидина на (R)-N-пирролидин-3-илизоникотинамид (промежуточный продукт O) и путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-метоксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-

пропионамид {получен из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-
дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой
кислоты (промежуточный продукт G) и соответствующего амина по методике,
аналогичной использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-
гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)}. (МН+ 736,5)

Пример 157

{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-метоксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-
дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
амидгидрохлорид 5-метилизоксазол-3-карбоновой кислоты получают аналогично
получению соединения примера 93 путем замены N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-
(1-этилпропиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида
на N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-метоксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-
ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид [получен из трет-бутилового
эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-
пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) и
соответствующего амина по методике, аналогичной использованной для
получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-
9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)].
(МН+ 740,5)

Пример 158

N-{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-
дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
изоникотинамидгидрохлорид

Смесь, содержащую N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-
6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-пропионамид (пример 22, стадия 4) (20 мг, 33 мкмоль)
в ТГФ (0,5 мл) и NMP (0,5 мл), обрабатывают с помощью ТЭА (13 мг, 0,13
ммоль) затем изоникотиноилхлоридгидрохлоридом (16 мг, 83 мкмоль). После
перемешивания при комнатной температуре в течение 2 ч растворитель удаляют
в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой
C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный
режим от 0 до 100% ацетонитрил) дает искомое соединение. (МН+ 708,4)

Пример 159

{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-
дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
амидгидрохлорид 1-метил-1Н-бензотриазол-5-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению N-{(R)-1-[6-[2,2-Бис-(4-
гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-
пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-
изоникотинамидгидрохлорида (пример 158) путем замены
изоникотиноилхлоридгидрохлорида на 1-метил-1Н-1,2,3-бензотриазол-5-
карбонилхлорид. (МН+ 762,4)

Примеры 160-162

Эти соединения, а именно,

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-
пиридин-3-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид (МН+ 737,5) (пример 160),
N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-
пиридин-4-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид (МН+ 737,2) (пример 161),
N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-
пиридин-4-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид (МН+ 740,5) (пример 162),
получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-
гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-
1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорида
(пример 23) путем замены 2-(аминометил)пиридина на соответствующий амин.

Пример 163

2-Амино-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-
пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
дигидроксициклопентил)-ацетамидгидрохлорид

Раствор 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-
(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-
илмочевины (пример 26, стадия 2) (17 мг, 26 мкмоль) в ТГФ (1 мл)
обрабатывают 2,5-диоксопирролидин-1-иловым эфиром трет-

бутоксикарбониламиноуксусной кислоты (9 мг, 29 мкмоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Полученный раствор обрабатывают с помощью 1,25 М HCl в EtOH (1 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 2 дней. Очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода : HCl (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрил) дает искомое соединение. (МН+ 691,99)

Пример 164

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[(R)-2-[1,3']Бипирролидинил-1'-ил-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидгидрохлорид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид (промежуточный продукт J) и путем замены (3R)-3-аминопирролидина на (R)-[1,3']бипирролидинил (промежуточный продукт N). (МН+ 625,4)

Пример 165

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{2-[3-(3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-уреидо]-этиламино}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамидтрифторацетат

Раствор N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(2-аминоэтиламино)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамидтрифторацетата (пример 100) (27 мг, 37 мкмоль) в ИПС (0,5 мл) обрабатывают 3,4,5,6-тетрагидро-2Н-[1,2']бипиридинил-4-ил)-амидом имидазол-1-карбоновой кислоты ((промежуточный продукт С) (1,1 мл 10 мг/мл раствора в ДХМ, 40 мкмоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 7 дней растворитель удаляют в вакууме и очистка остатка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью

ацетонитрил : вода : ТФК (0,1%) (градиентный режим от 0 до 100% ацетонитрил)
дает искомое соединение. (МН+ 748,6)

Пример 166

Трифторацетат 1-{2-[(R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-ил]-2-оксоэтил}-пиперидин-4-илового эфира бифенил-2-илкарбаминовой кислоты

Это соединение получают аналогично получению {(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетата (R)-3-диметиламинопирролидин-1-карбоновой кислоты (пример 134) путем замены диметил-(R)-пирролидин-3-иламина на промежуточный продукт Z. (МН+/2 510,62)

Пример 167

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(2-метил-5-фенилфуран-3-ил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

Это соединение получают аналогично получению в примере 126 путем замены 2-ацетамидо-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида на 3-изоцианато-2-метил-5-фенилфуран и путем замены растворителя на ТГФ. (МН+ 770,48)

Пример 168

Этиловый эфир 1-[6-амино-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

Стадия 1: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{Бис-(4-метоксифенил)-метил}-амино)-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

К раствору N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида (промежуточный продукт J7) (2,6 г, 7,22 ммоль) в сухом ТГФ (26 мл) прибавляют C,C-бис-(4-метоксифенил)-метиламин (промежуточный продукт Y) (3,5 г, 14,44 ммоль). Смесь нагревают при 50°C в течение 12 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в хлороформе и последовательно промывают с помощью 1,5 н. HCl, водой и насыщенным рассолом. Органическую фазу сушат над безводным сульфатом

натрия и концентрируют в вакууме. Неочищенный продукт очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (60 – 120 меш) при элюировании с помощью 2% метанола в хлороформе и получают искомый продукт.

ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 567)

Стадия 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-гидразинопурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

Смесь, содержащую N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-хлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид (1,6 г, 2,82 ммоль) и гидразинмоногидрат (14 мл), перемешивают при комнатной температуре в течение 72 ч. Затем прибавляют изопропиловый спирт (10 мл) и растворитель сливают и получают смолообразную смесь. Эту смесь растворяют в воде (10 мл) и перемешивают в течение 12 ч. Полученное тонкодисперсное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме и получают искомый продукт, который используют на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 563).

Стадия 3: Этиловый эфир 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты:

К раствору N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[Бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-гидразинопурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионида (0,1 г, 0,177 ммоль) в сухом этиловом спирте (5 мл) прибавляют этиловый эфир 2-формил-3-оксипропионовой кислоты (синтезирован из этил-3,3-диэтоксипропионата, как это описано в публикации: Bertz S.H., Dabbagh G. and Cotte P.; J. Org. Chem. (1982) 47, pp 2216-2217) (0,033 г, 0,231 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в течение 8 ч, затем концентрируют в вакууме. Неочищенный остаток очищают с помощью хроматографии на диоксиде кремния (60 – 120 меш) при элюировании с помощью 3% метанола в хлороформе и получают искомое соединение. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 671).

Стадия 4: 1 Этиловый эфир -[6-амино-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты:

Охлажденный (0°C) раствор этилового эфира 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,1 г, 0,149 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл) по каплям обрабатывают с помощью ТФК (2 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 12 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток три раза выпаривают вместе с хлороформом для удаления избытка трифторуксусной кислоты и очистка остатка с помощью препаративной ВЭЖХ дает искомое соединение.

ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 445,3).

Пример 169

{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-амид изоксазол-5-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт JJ4) путем замены пропионилхлорида на изоксазол-5-карбонилхлорид. (МН+ 560,28)

Пример 170

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-Амино-2-(4-хинолин-4-илпиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 168 путем замены этилового эфира 2-формил-3-оксопропионовой кислоты на 2-(4-хинолил)-малоновый альдегид. (МН+ 500,3)

Пример 171

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(4-пиридин-2-илпиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 42 путем замены циклогексанкарбоксальдегида на 2-пиридинилпропандиаль.

Реакцию проводят в этаноле. (МН+ 630,40)

Пример 172

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-(4-пиридин-4-илпиразол-1-ил)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 42 путем замены циклогексанкарбоксальдегида на 4-пиридинилпропандиаль. Реакцию проводят в этаноле. (МН+ 630,41)

Пример 173

Метиламид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты

Стадия 1: Этиловый эфир 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению этилового эфира 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты (пример 168, стадия 3) путем замены N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-2-гидразинопурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида на N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-гидразинопурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид.

Стадия 2: Метиламид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты

Смесь этилового эфира 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты (0,07 г, 0,112 ммоль) и 40 % водного раствора метиламина (3 мл) нагревают при 65 °С в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очистка неочищенного остатка с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 4% метанола в хлороформе дает искомое соединение.

ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 610,41)

Пример 174

Метиламид 1-[6-амино-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пирозол-4-карбоновой кислоты

Стадия 1: Метиламид 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты:

Смесь этилового эфира 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 168, стадия 3) (0,2 г, 0,298 ммоль) и 40 % водного раствора метиламина (5 мл) нагревают при 65 °C в течение 12 ч. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очистка неочищенного остатка с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 3% метанола в хлороформе дает искомое соединение. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): 656 (МН+).

Стадия 2: Метиламид 1-[6-амино-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

Охлажденный (0°C) раствор метиламида 1-[6-{[бис-(4-метоксифенил)-метил]-амино}-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (0,08 г, 0,122 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл) медленно обрабатывают трифторуксусной кислотой (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч и затем концентрируют в вакууме. Остаток три раза выпаривают вместе с хлороформом для удаления избытка трифторуксусной кислоты и очистка неочищенного продукта с помощью препаративной ВЭЖХ дает искомое соединение. ЖХ-МС (0,1% муравьиной кислоты, ацетонитрил): (МН+ 430,28)

Пример 175

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидтрифторацетат:

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 23 путем замены фенилового эфира {(R)-1-[6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты на N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-

пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорид (пример 7, стадия 5) и путем замены 2-(аминометил)пиридина на фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB). (МН+ 725,32)

Пример 176

Трифторацетат бензилового эфира 4-{[(R)-3-(3-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-уреидо)-пирролидин-1-карбонил]-амино}-пиперидин-1-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению бензилового эфира 4-[3-(2-{[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбонил]-амино}-этил)-уреидо]-пиперидин-1-карбоновой кислоты (пример 108) путем замены (2-аминоэтил)-амида 9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-карбоновой кислоты на N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат (пример 17, стадия 1). (МН+ 943,4)

Пример 177

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-[(S)-1-Бензилпирролидин-3-ил]-метиламино]-6-[2-(4-фторфенил)-2-фенилэтиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат

Это соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксиацетамидтрифторацетата (пример 1, стадия 2) путем замены (3R)-3-(Вос-амино)пирролидина на ((S)-1-бензилпирролидин-3-ил)-метиламин и путем замены 2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-ацетамида на N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-хлор-6-[2-(4-фторфенил)-2-фенилэтиламино]-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидтрифторацетат [получен из трет-бутилового эфира [(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт G) и соответствующего амина по методике,

аналогичной использованной для получения 2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-
гидроксифенил)-этиламино]-2-хлорпурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
пропионамида (пример 22, стадии 1 и 2)]. (МН+ 693,5)

Пример 178

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-{(R)-3-[3-(4-Бензилоксифенил)-уреидо]-пирролидин-
1-ил}-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-
пропионамидтрифторацетат

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 126
путем замены 2-ацетамидо-4-метил-5-тиазолсульфонилхлорида на 1-бензилокси-
4-изоцианатобензол. (МН+ 796,49)

Примеры 179-180

Эти соединения, а именно,

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат (R)-
3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты (МН+ 677,5) (пример 179) и

{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетат (S)-
3-аминопирролидин-1-карбоновой кислоты (МН+ 683,4) (пример 180)

получают аналогично получению ((R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-
пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-
пирролидин-3-ил}-амидтрифторацетата (R)-3-диметиламинопирролидин-1-
карбоновой кислоты (пример 134) путем замены диметил-(R)-пирролидин-3-
иламина на соответствующий амин.

Пример 181

(R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-
илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-
гидроксипропионамид

Стадия 1: (R)-2-Бензилокси-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-
дигидроксициклопентил]-пропионамид

Искомое соединение получают путем растворения (R)-2-
бензилоксипропионовой кислоты (1 экв.) в дихлорметане с 1,3-
дициклогексилкарбодиимидом (1 экв.) и каталитическим количеством 4-
диметиламинопиридина, перемешивания в течение 5 мин, затем добавления

(1S,2R,3S,5R)-3-амино-5-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-циклопентан-1,2-диола (промежуточный продукт J5; 1-экв.) в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре, пока не будет установлено, что реакция завершилась, растворитель удаляют при пониженном давлении и искомое соединение очищают с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации.

Стадия 2: (R)-2-Бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J7) путем использования (R)-2-бензилокси-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид уксусной кислоты вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида.

Стадия 3: Трет-бутиловый эфир {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты

Суспензию (R)-2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (1 экв.) и (3R)-(+)-3-(Вос-амино)пирролидина (4 экв.) в ацетонитриле обрабатывают каталитическим количеством йодида натрия и затем нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 160°C. Через 1 ч растворитель удаляют в вакууме; очистка с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации дает искомое соединение.

Стадия 4: (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамид

Раствор трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты в MeOH (~0,5M) обрабатывают равным объемом 4M HCl в диоксане и

перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Растворитель удаляют в вакууме и проводят очистку с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации и получают искомое соединение.

Стадия 5: (R)-2-Бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид.

Раствор, содержащий фенольный эфир (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамид (1 экв.) и пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB) (1 экв.) в NMP, перемешивают при 100°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации получают искомое соединение.

Стадия 6: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид

При перемешивании к раствору (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида в этаноле прибавляют 10 экв. формиата аммония и 20 мол.% 10% палладия на угле. Смесь перемешивают при 80°C в течение 5 ч, ей дают охладиться и фильтруют через целит™. Удаление растворителя при пониженном давлении дает искомое соединение.

Пример 182

(S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид

Стадия 1: (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-Дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-этиловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению промежуточного продукта J6 из промежуточного продукта J5 путем замены пропионилхлорида на (S)-1-хлоркарбонилэтиловый эфир уксусной кислоты.

Стадия 2: (S)-1-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-этиловый эфир уксусной кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт J7) путем использования (S)-1-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил]-этилового эфира уксусной кислоты (пример 182, стадия 1) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(2,6-дихлорпурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамида.

Стадия 3: (S)-1-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-этиловый эфир уксусной кислоты.

Искомое соединение получают аналогично получению трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (пример 181, стадия 3) путем использования (S)-1-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-этилового эфира уксусной кислоты (пример 182, стадия 2) вместо (R)-2-бензилокси-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (пример 181, стадия 2).

Стадия 4: (S)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4) путем использования (S)-1-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-трет-бутоксикарбониламинопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-этилового эфира уксусной кислоты (пример 182, стадия 3) вместо трет-бутилового эфира {(R)-1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-4-((R)-2-бензилоксипропиониламино)-2,3-дигидроксициклопентил]-6-(2,2-

дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-карбаминовой кислоты (пример 181, стадия 3).

Стадия 5: (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид.

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования (S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамида (пример 182, стадия 4) вместо (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 183

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) вместо (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 184

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-

пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4) и пиридин-2-илметилкарбаминовую кислоты (промежуточный продукт ZC) вместо фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB).

Пример 185

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4) и фенилового эфира (3-гидроксибензил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZD) вместо фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB).

Пример 186

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида

(пример 181, стадия 5) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) вместо (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4) и фенилового эфира (4-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZE) вместо фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB).

Пример 187

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-((R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил)-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG) вместо (R)-N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4) и фенилового эфира (3-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZF вместо фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB).

Пример 188

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-((R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил)-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил)-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-

{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-
 пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида
 (промежуточный продукт ZH) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-
 5 аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт
 ZG).

Пример 189

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-
 пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
 15 дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-
 {6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-
 1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида
 20 (пример 184) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-
 аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-
 2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт
 25 ZH) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 190

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-
 (3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 35 дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-
 1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида
 40 (пример 185) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-
 аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-
 2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт
 45 ZH) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 191

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамойлбензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{2-[(R)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZH) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[(R)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 192

N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{6-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамид

Стадия 1: N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-{(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Раствор, содержащий N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{2-[(R)-3-аминопирролидин-1-ил]-6-[2,2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид (промежуточный продукт ZO; 1 экв.) и фениловый эфир пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB; 1 экв.) в NMP, перемешивают при 100°C в течение 1 ч.

Растворитель удаляют в вакууме и после очистки с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации получают искомое соединение.

Стадия 2: N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{6-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамид

К раствору N-[(1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-бис-(4-хлорфенил)-2-гидроксиэтиламино]-2-{(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида в этаноле при

перемешивании прибавляют 10 экв. формиата аммония и 20 мол.% 10% палладия на угле. Смесь перемешивают при 80°C в течение 5 ч, ей дают охладиться и фильтруют через целитTM. Удаление растворителя при пониженном давлении
5 дает искомое соединение.

Пример 193

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-[2-((R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-
10 уреидо]-пирролидин-1-ил]-6-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-
циклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-
15 2,3-дигидрокси-4-{6-(2-гидрокси-2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-
илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамида
(пример 192) путем использования фенилового эфира (3-гидроксибензил)-
20 карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZD) вместо фенилового эфира
пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZB).

Пример 194

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{6-((S)-1-гидроксиметил-2-
25 фенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-
ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-
30 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-
пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида
(пример 181, стадия 5) путем использования {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-((S)-1-
35 гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты
(промежуточный продукт ZM) вместо (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-
40 аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил)-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 195

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{6-[(S)-1-гидроксиметил-2-(4-
45 гидроксифенил)-этиламино]-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-
пурин-9-ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-
50 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-

пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида
(пример 181, стадия 5) путем использования {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-((S)-1-
5 гидроксиметил-2-(4-гидроксифенил)-этиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты
(промежуточный продукт ZN) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-
аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
10 дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 196

N-((1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-{2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-
15 уреидо]-пирролидин-1-ил}-6-[(S)-1-гидроксиметил-2-(4-гидроксифенил)-
этиламино]-пурин-9-ил}-циклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-
20 2,3-дигидрокси-4-{6-[(S)-1-гидроксиметил-2-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-
[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-циклопентил)-2-
гидроксиацетамида (пример 195) путем использования фенилового эфира (3-
гидроксибензил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт ZD) вместо
25 фенилового эфира пиридин-3-илкарбаминовой кислоты (промежуточный
продукт ZB).

Пример 197

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[4-(3-пиридин-3-
30 илуреидо)-пиразол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-
гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-
((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-
пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида
(пример 181, стадия 5) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-
40 аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP)
вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
45 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-
бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 198

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[4-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пиразол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (пример 184) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 199

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 200

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-

[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 201

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 202

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[4-(3-пиридин-3-илуреидо)-пиразол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZQ) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 203

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[4-(3-
 пиридин-2-илметилуреидо)-пиразол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-
 {6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-
 1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида
 (пример 184) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминопиразол-1-
 ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZQ)
 вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 204

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{4-[3-(3-
 гидроксibenзил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-
 1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида
 (пример 185) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминопиразол-1-
 ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZQ)
 вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 205

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{4-[3-(3-
 сульфоамилфенил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфоамилфенил)-уреидо]-
 пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-
 гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-

{2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZQ) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 206

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{4-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZQ) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 207

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-пропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185), путем замены N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт ZR) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 208

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[4-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пиразол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (пример 184) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамида (промежуточный продукт ZR) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 209

3-Гидроксibenзиламид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению метиламида 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 173) путем использования 3-гидроксibenзиламина вместо метиламина.

Пример 210

(Пиридин-2-илметил)-амид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению метиламида 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 173) путем использования C-пиридин-2-илметиламина вместо метиламина.

Пример 211

(Пиридин-2-илметил)-амид 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению метиламида 1-[9-
 ((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример
 173) путем использования этилового эфира 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-
 4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-
 2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (промежуточный продукт ZS) вместо
 этилового эфира 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-
 пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-
 пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 173, стадия 1) и С-пиридин-2-
 илметиламина вместо метиламина.

Пример 212

1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-
 циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-
 карбоновой кислоты 3-гидроксибензиламид

Искомое соединение получают аналогично получению (пиридин-2-
 илметил)-амида 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-
 циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-
 карбоновой кислоты (пример 211) путем использования 3-гидроксибензиламин
 вместо С-пиридин-2-илметиламина.

Пример 213

(3-Сульфамойлфенил)-амид 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-
 гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-
 ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению (пиридин-2-
 илметил)-амида 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-
 циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-
 карбоновой кислоты (пример 211) путем использования 3-
 аминобензолсульфонамида вместо С-пиридин-2-илметиламина.

Пример 214

(4-Сульфамойлфенил)-амид 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-
 гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-
 ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению (пиридин-2-илметил)-амида 1-[9-[(1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-(2-гидроксиацетиламино)-циклопентил]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 211) путем использования 4-аминобензолсульфонамида вместо C-пиридин-2-илметиламина.

Пример 215

N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-[2-{4-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-циклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил)-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZT) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 216

N-[(1S,2R,3S,4R)-2,3-Дигидрокси-4-(6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-2-{4-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-циклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-((R)-3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил)-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZT) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 217

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[4-(3-пиридин-3-илуреидо)-имидазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 218

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[4-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-имидазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (пример 184) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 219

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-

ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-
 гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-
 5 ((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт
 ZG).

Пример 220

10 N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-
 сульфамонилфенил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

15 Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамонилфенил)-уреидо]-
 пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-
 20 гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-
 [2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-
 дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU)
 25 вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 221

30 N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[4-(3-
 пиридин-3-илуреидо)-имидазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-
 2-гидроксиацетамид

35 Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-
 ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-
 пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида
 40 (пример 181, стадия 5) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-
 аминоимидазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-
 2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт
 45 ZV) вместо (R)-N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-
 бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 222

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[4-(3-
 пиридин-2-илметилуреидо)-имидазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-
 {6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-
 1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида
 (пример 184) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминоимидазол-1-
 ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZV)
 вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 223

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{4-[3-(3-
 гидроксibenзил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-
 1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида
 (пример 185) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(4-аминоимидазол-1-
 ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-
 дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZV)
 вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-
 дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-
 гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 224

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{4-[3-(3-
 сульфоамилфенил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-
 дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-
 (6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфоамилфенил)-уреидо]-
 пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-
 гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-

{2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZV) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 225

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[3-(3-пиридин-3-илуреидо)-[1,2,4]триазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) вместо (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 226

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-[1,2,4]триазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (пример 184) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 227

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 228

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{3-[3-(3-сульфамойлфенил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 229

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-{3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-{(1S,2R,3S,4R)-4-

[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 230

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[3-(3-пиридин-3-илуреидо)-[1,2,4]триазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению (R)-2-бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (пример 181, стадия 5) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZX) вместо (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-бензилоксипропионамида (пример 181, стадия 4).

Пример 231

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-[3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-[1,2,4]триазол-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (пример 184) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZX) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 232

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZX) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 233

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 187) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZX) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 234

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-[2,2-Бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-2-{3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-

гидроксипропионамида (пример 186) путем использования N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZX) вместо N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 235

N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(4-Хлорфенил)-этокси]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид

Стадия 1: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил)-пропионамид

Искомое соединение получают путем растворения N-((1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамида (промежуточный продукт J) в 2:1 смеси ацетона и 2,2-диметоксипропана с каталитическим количеством толуол-4-сульфоновой кислоты и перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Летучие компоненты удаляют при пониженном давлении и получают искомое соединение.

Стадия 2: N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-Хлорфенил)-этокси]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил)-пропионамид

Искомое соединение получают путем прибавления N-((3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-Хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил)-пропионамида (пример 235, стадия 1) к предварительно перемешанному раствору гидрида натрия (60% в масле) и 2-(4-хлорфенил)-этанола (1 экв.) в сухом ТГФ. Реакционную смесь перемешивают при 50°C в течение 48 ч, затем остаточный гидрид натрия удаляют избытком водного раствора хлорида аммония. Затем реакционную смесь подвергают распределению между этилацетатом и водой; органическую фазу последовательно промывают водой и рассолом, затем сушат над сульфатом магния. Фильтрация и удаление летучих компонентов при пониженном

давлении дает неочищенный продукт; очистка с помощью колоночной хроматографии/кристаллизации дает искомое соединение.

Стадия 3: N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-[2-(4-Хлорфенил)-этокси]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионамид

Искомое соединение получают путем растворения N-{(3aR,4S,6R,6aS)-6-[2-[2-(4-хлорфенил)-этокси]-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,2-диметилтетрагидроциклопента[1,3]диоксол-4-ил}-пропионида (пример 235, стадия 2) в ТГФ, прибавления такого же объема 1,0 М хлористоводородной кислоты и перемешивания при комнатной температуре в течение 48 ч, последующего разбавления водой и экстрагирования этилацетатом. Органическую фазу сушат над сульфатом магния, фильтруют и летучие компоненты удаляют при пониженном давлении, и получают искомое соединение.

Пример 236

Метилловый эфир 4-{3-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9H-пурин-2-ил]-проп-2-инил}-циклогексанкарбоновой кислоты

Искомое соединение получают путем объединения N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-пропионида (промежуточный продукт J), метилового эфира 4-проп-2-инилциклогексанкарбоновой кислоты (получают, как описано в публикации Rieger J.M., Brown M.L., Sullivan G.W., Linden J. and Macdonald T.L.'; J. Med. Chem.(2001), 44, 531-539), йодида меди (I), трифенилфосфина и дихлорбис(трифенилфосфин)палладия(II) в 2:1 смеси триэтиламин/ДМФ и нагревания с помощью микроволнового излучения в течение 3600 с при 120°C. Очистка с помощью колоночной хроматографии дает искомое соединение.

Пример 237

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирозол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-аминопирозол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZP) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт ZY) вместо {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) на стадии ZP1.

Стадия 2: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пиразол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-аминопиразол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (пример 237, стадия 1) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 238

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZU) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой

кислоты (промежуточный продукт ZY) вместо {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1) на стадии ZU1.

Стадия 2: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{4-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-имидазол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(4-аминоимидазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (пример 238, стадия 1) вместо N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 239

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{3-[3-(3-гидроксибензил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия 1: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт ZW) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт ZY) вместо {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентилкарбамоил}-метилового эфира уксусной кислоты (промежуточный продукт Q1).

Стадия 2: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-[1,2,4]триазол-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Искомое соединение получают аналогично получению N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-3-гидроксипропионамида (пример 185) путем использования этиламида (2S,3S,4R,5R)-5-[2-(3-амино-[1,2,4]триазол-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (пример 239, стадия 1) вместо N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-3-гидроксипропионамида (промежуточный продукт ZG).

Пример 240

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксibenзил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Этиламидтрифторацетат (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (промежуточный продукт E) и фениловый эфир (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UA) растворяют в метаноле и ТЭА. Реакционную смесь нагревают с помощью микроволнового излучения при 100°C в течение 30 мин в микроволновом реакторе Personal Chemistry EmrysTM Optimizer. Реакционную смесь концентрируют в вакууме и очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода (0,1% ТФК) (градиентный режим 0-100% ацетонитрил) и получают искомое соединение.

Пример 241

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамойлфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 240 путем замены фенилового эфира (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты

(промежуточный продукт UA) на фениловый эфир (4-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UD).

Пример 242

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 240 путем замены фенилового эфира (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UA) на фениловый эфир (3-сульфамоилфенил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UC).

Пример 243

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-2-илметилуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 240 путем замены фенилового эфира (3-гидроксibenзил)-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт UA) на фениловый эфир пиридин-2-илметилкарбаминовой кислоты (промежуточный продукт UE).

Пример 244

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-[2-{(R)-3-[3,4-диоксо-2-(пиридин-3-иламино)-циклобут-1-ениламино]-пирролидин-1-ил}-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Стадия 244а: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(2-метокси-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Смесь, содержащую этиламидтрифторацетат (2S,3S,4R,5R)-5-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (промежуточное соединение E) и 3,4-диметокси-3-циклобутен-1,2-дион в абсолютном EtOH и каталитическом количестве ДМАП, нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry Emrys™ Optimizer при 120°C в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме и полученный неочищенный продукт подвергают распределению между этилацетатом и водой. Органическую

порцию отделяют, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии на силикагеле при элюировании смесью EtOAc/изогексан (30-100% EtOAc) дает искомое соединение.

Стадия 244b: Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(2-метокси-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Смесь, содержащую этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(2-метокси-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты (стадия 244a) в абсолютном EtOH и каталитическом количестве TsOH, нагревают с помощью микроволнового излучения в микроволновом реакторе Personal Chemistry EmrysTM Optimizer при 150 °C в течение 4000 с. Растворитель удаляют в вакууме и полученный неочищенный продукт подвергают распределению между этилацетатом и водой. Органическую порцию отделяют, сушат (Na_2SO_4) и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой C-18 при элюировании смесью ацетонитрил : вода (0,1% ТФК) (градиентный режим 0-100% ацетонитрил) и получают искомое соединение.

Пример 245

Этиламид (2S,3S,4R,5R)-5-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[2-(3-гидроксibenзиламино)-3,4-диоксоциклобут-1-ениламино]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-3,4-дигидрокситетрагидрофуран-2-карбоновой кислоты

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 244 путем замены 3-аминопиридина на 3-гидроксibenзиламин.

Пример 246 – 253

Эти соединения получают из продукта, полученного в примере 26, стадия 2, по методике, аналогичной использованной в примере 26, стадия 3, путем замены метилхлорформиата на соответствующий хлорангидрид или ангидрид кислоты.

Пример 254

(R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид

Стадия 1: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-феноксипропионамид.

НАТУ (61 мг, 0,16 ммоль) и R-(+)-2-бензилоксипропионовую кислоту (32 мг, 0,16 ммоль) растворяют в ДМФ (5 мл) и после перемешивания в течение 5 мин раствор обрабатывают 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевинной (пример 26, стадия 2) (0,1 г, 0,16 ммоль) в ДМФ (0,5 мл). Прибавляют ДИПЭА (56 мкл, 0,32 ммоль) и полученный раствор перемешивают в течение 2 ч. Затем смесь обрабатывают насыщенным раствором Na_2CO_3 и с помощью 1 мл MeOH и затем подвергают распределению между EtOAc и водой. Органическую порцию отделяют и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт очищают с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% HCl) и получают искомый продукт.

Стадия 2: (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид

Раствор (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-феноксипропионамида (83 мг, 0,104 ммоль) в EtOH (20 мл) и ТГФ (5 мл) в инертной атмосфере обрабатывают гидроксидом палладия (20 мас./мас.% на угле, 32 мг), затем уксусной кислотой (2 мл). Реакционную смесь помещают в атмосферу водорода на 2 недели, затем смесь фильтруют и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный продукт промывают с помощью EtOH (3 раза), фильтруют и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в MeOH (2 мл) и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,1% NH_3) дает искомое соединение в виде белого твердого вещества. (МН+ 707,4)

Пример 255

(S)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксипропионамид

Смесь, содержащую 1-{(R)-1-[9-((1R,2S,3R,4S)-4-амино-2,3-дигидроксициклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-пирролидин-3-ил}-3-пиридин-3-илмочевину (пример 26, стадия 2) (0,1 г, 0,16 ммоль) и ТЭА (24 мкл, 0,18 ммоль) в ТГФ (7 мл), при комнатной температуре в течение 1 мин обрабатывают (S)-(-)-2-ацетоксипропионилхлоридом (24 мг, 0,16 ммоль) в MeCN (1 мл) при (0 ° C). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч и затем обрабатывают насыщенным раствором Na₂CO₃ (1 мл) и MeOH (1 мл) и затем перемешивают в течение еще 2 дней. Растворитель удаляют в вакууме и очистка с помощью колоночной хроматографии с обращенной фазой (Isolute™ C18, 0-100% ацетонитрил в воде – 0,3% NH₃) дает искомое соединение в виде белого твердого вещества. (МН+ 707,7)

Пример 256

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидрокси-2-метилпропионамид

Это соединение получают аналогично получению соединения примера 255 путем замены (S)-(-)-2-ацетоксипропионилхлорида на 2-ацетоксиизобутирилхлорид. Гидролиз сложного эфира проводят в присутствии 1М NaOH в MeOH. (МН+ 721,5)

Пример 257

N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-Аминопирролидин-1-ил)-6-((S)-1-гидроксиметил-2-фенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамид

Это соединение получают из N-{(1S,2R,3S,4R)-4-[6-((S)-1-бензил-2-гидроксиэтиламино)-2-хлорпурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-2-гидроксиацетамида (промежуточный продукт VD) аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорида (пример 7, стадия 5). (МН+ 527,26)

Пример 258

Трифторацетат метилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты

Это соединение получают из метилового эфира {(1S,2R,3S,4R)-4-[2-хлор-6-(2,2-дифенилэтиламино)-пурин-9-ил]-2,3-дигидроксициклопентил}-карбаминовой кислоты (промежуточный продукт Т) аналогично получению N-((1S,2R,3S,4R)-4-{2-((R)-3-аминопирролидин-1-ил)-6-[2,2-бис-(4-гидроксифенил)-этиламино]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамидгидрохлорида (пример 7, стадия 5). (МН+ 572,21)

Примеры 259-261

Эти соединения, а именно,

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-((S)-1-бензил-2-гидроксиэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-гидроксиацетамид (МН+ 647,01) (пример 259),

N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-((S)-1-бензил-2-гидроксиэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(4-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-2-гидроксиацетамид (МН+ 724,99) (пример 260) и метиловый эфир [(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-сульфамоилфенил)-уреидо]-пирролидин-1-ил}-пурин-9-ил)-2,3-дигидроксициклопентил]-карбаминовой кислоты (МН+ 771,34) (пример 261)

получают из подходящих исходных веществ и соответствующей пирролидинилмочевины (получение описано в настоящем изобретении) аналогично получению соединения примера 15.

Пример 262

(Пиридин-2-илметил)-амид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Стадия 1: 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-Дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновая кислота

Раствор, содержащий этиловый эфир 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (пример 173, стадия 1) (0,4 г, 0,64 ммоль) в воде

(3 мл), обрабатывают с помощью 1М КОН в MeOH (6 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 48 ч. Растворитель удаляют в вакууме и полученный неочищенный продукт растворяют в воде (5 мл) и подкисляют до рН 3-4 с помощью 1,5 н. HCl. Раствор экстрагируют с помощью EtOAc и органическую порцию сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Очистка с помощью хроматографии на диоксиде кремния при элюировании с помощью 5% MeOH в хлороформе дает искомое соединение.

Стадия 2: (Пиридин-2-илметил)-амид 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты

Смесь, содержащую 1-[9-((1R,2S,3R,4S)-2,3-дигидрокси-4-пропиониламиноциклопентил)-6-(2,2-дифенилэтиламино)-9Н-пурин-2-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновую кислоту (0,06 г, 0,01 ммоль) в сухом ДХМ (10 мл) обрабатывают 2-аминометилпиридином (0,021 г, 0,2 ммоль), затем с помощью НОВт (0,027 г, 0,2 ммоль), 1-[бис(диметиламино)метил]-1Н-бензотриазолийгексафторфосфат-3-оксидом НВТУ (0,076 г, 0,2 ммоль), N-метилморфолином (0,02 г, 0,2 ммоль) и с помощью ДМАП (1 мл). Полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 ч и затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток очищают с помощью препаративной ТСХ при элюировании с помощью 10% MeOH в хлороформ и получают искомое соединение. (МН+ 687,1)

Пример 263

N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-Дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-3-гидроксипропионамидгидрохлорид

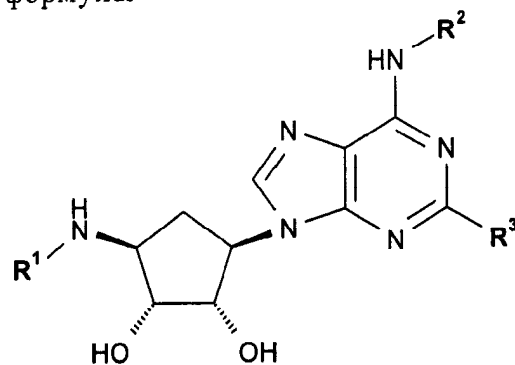
Это соединение получают аналогично получению (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-феноксипропионида (пример 254, стадия 1) путем замены R-(+)-2-бензилоксипропионовой кислоты на 3-трет-бутоксипропионовую кислоту. (МН+ 707,4)

Пример 264

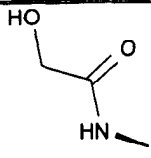
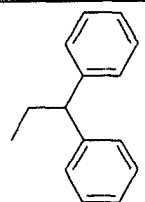
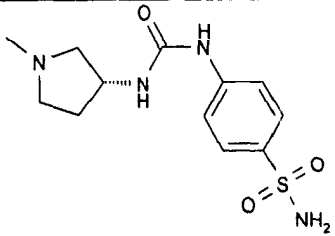
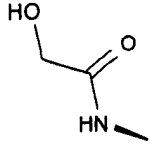
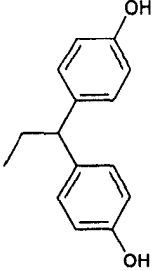
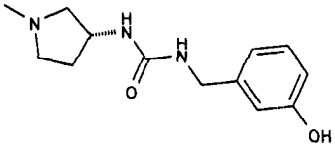
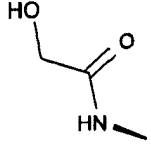
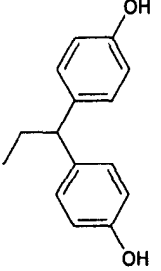
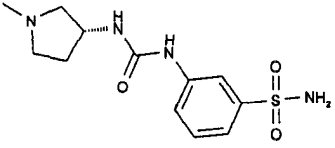
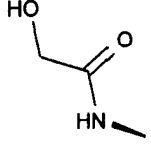
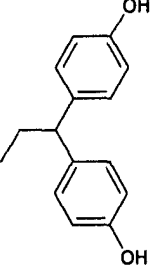
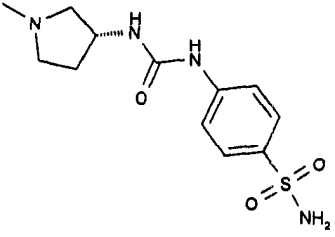
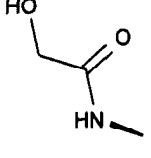
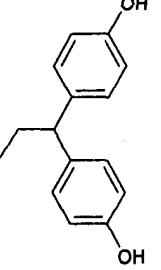
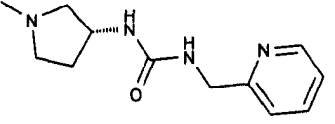
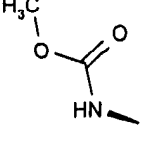
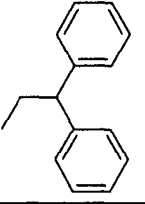
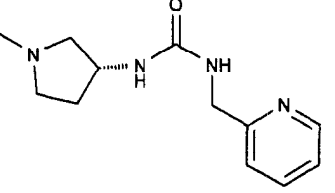
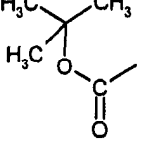
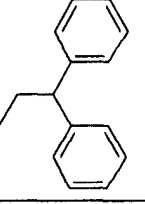
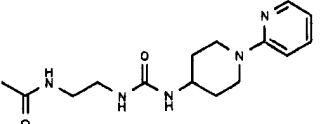
(R)-2-Бензилокси-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамидгидрохлорид

Это соединение получают аналогично получению (R)-N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)-пирролидин-1-ил]-пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-2-феноксипропионида (пример 254, стадия 1) путем замены R-(+)-2-бензилоксипропионовой кислоты на (R)-2-бензилоксипропионовую кислоту. (МН+ 797,7)

Соединение формулы

где R¹, R² и R³ обозначают

Пр.	R ¹	R ²	R ³	МН+ или МН+/2	K _i (μМ)
1				573.4	0.0083
2				722.31	
3				783.3	
4				707.65	
5				771.64	

6				771.60	
7				754.30	
8				803.46	
9				803.45	
10				739.36	
11				707.49	
12				820.7	2.7068

10

15

20

25

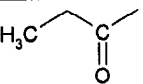
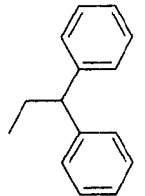
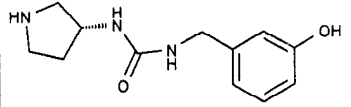
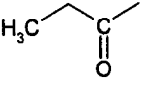
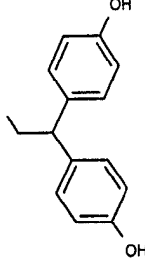
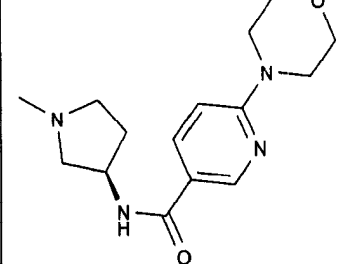
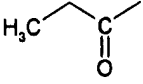
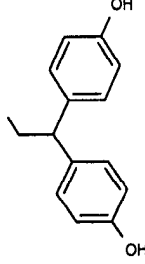
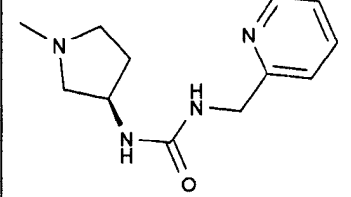
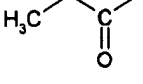
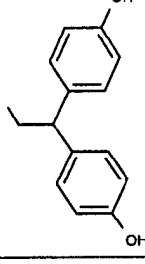
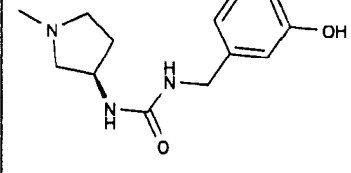
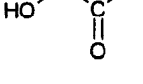
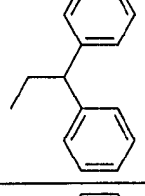
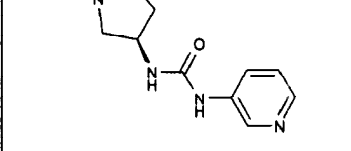
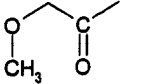
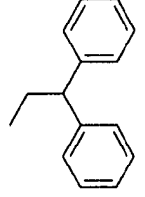
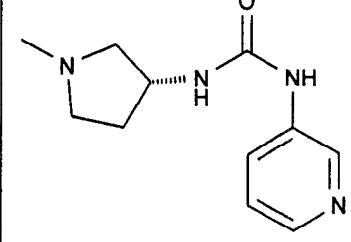
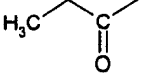
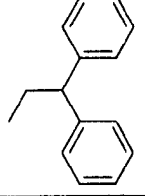
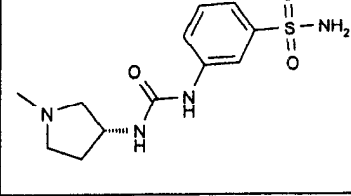
30

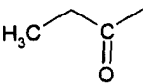
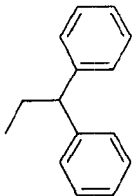
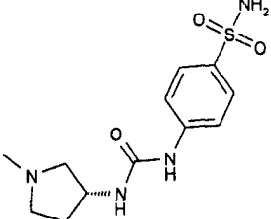
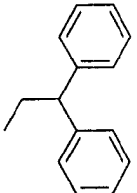
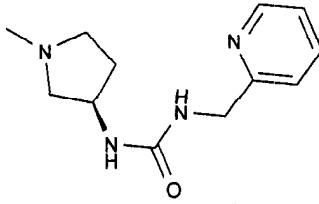
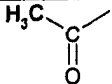
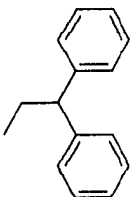
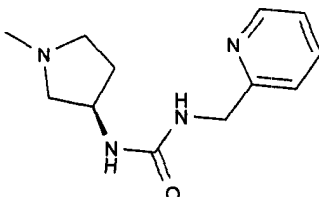
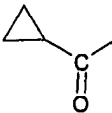
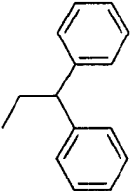
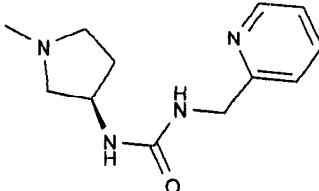
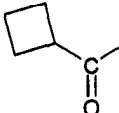
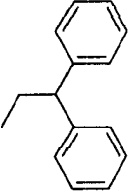
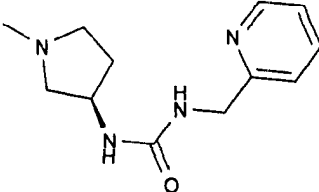
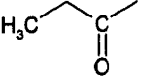
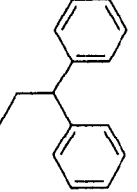
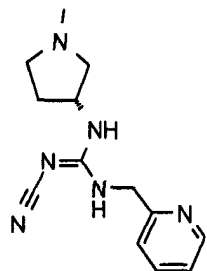
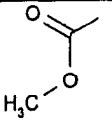
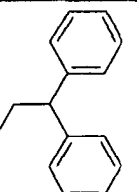
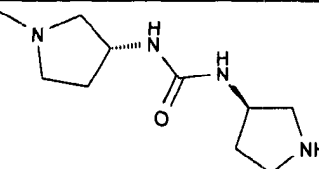
35

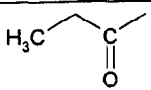
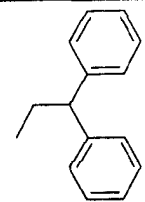
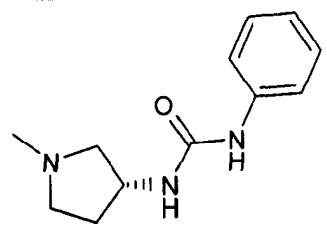
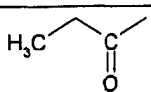
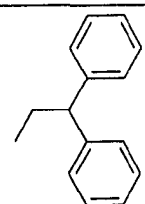
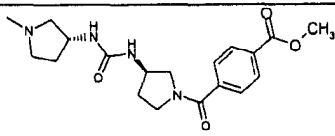
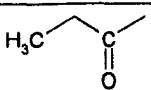
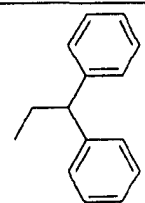
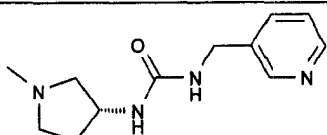
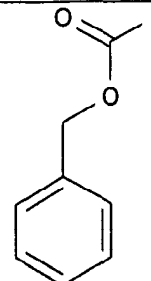
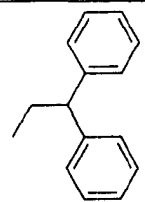
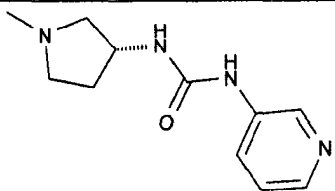
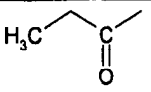
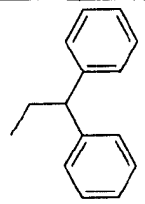
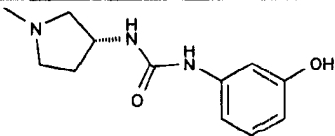
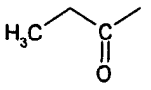
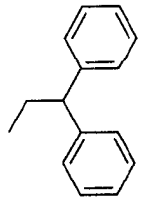
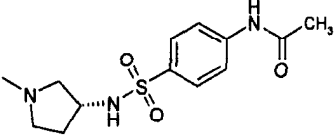
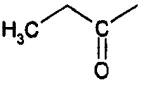
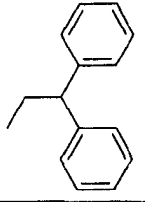
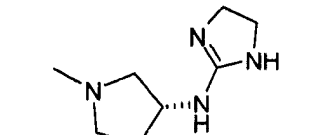
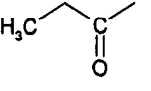
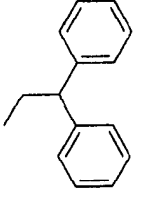
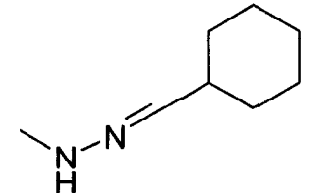
40

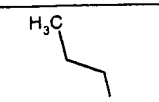
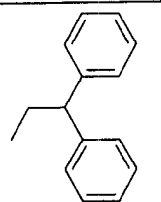
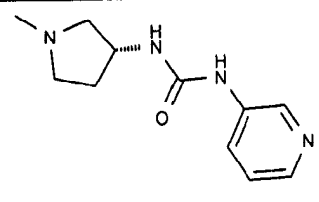
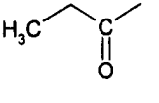
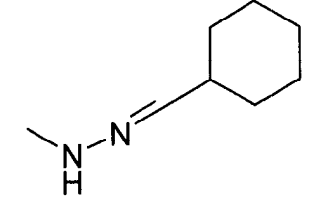
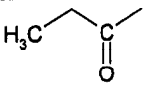
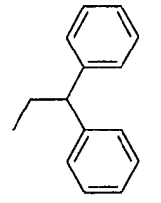
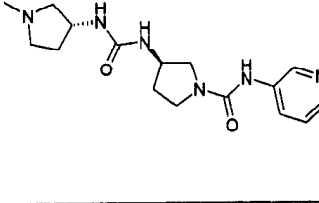
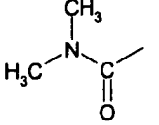
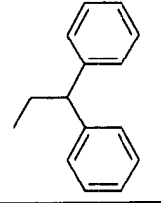
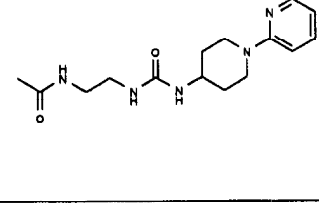
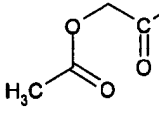
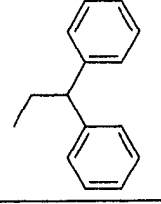
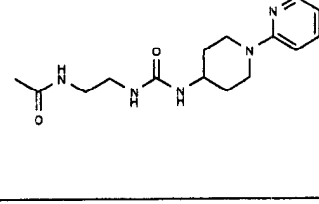
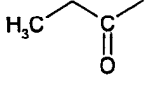
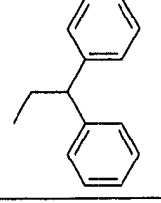
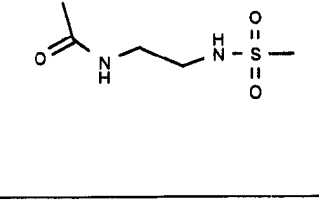
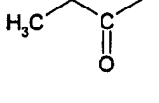
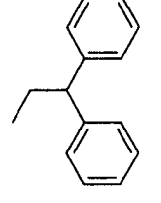
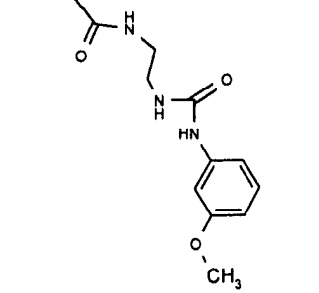
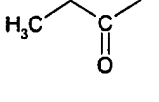
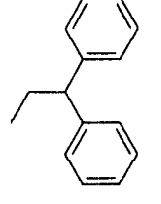
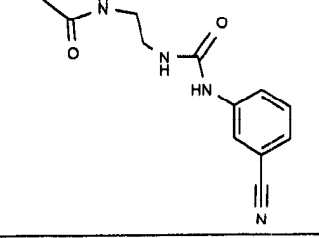
45

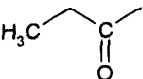
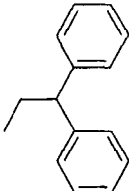
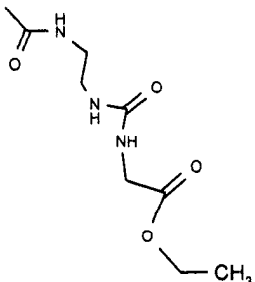
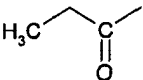
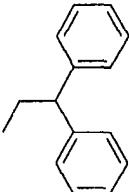
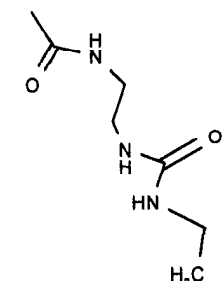
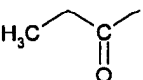
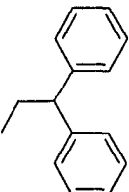
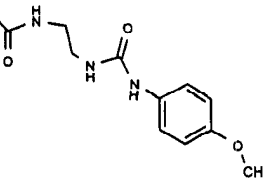
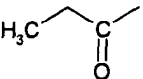
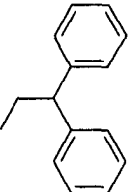
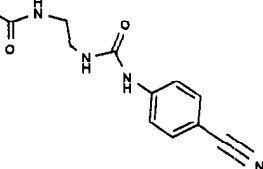
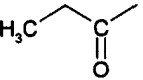
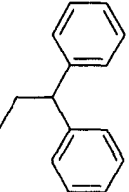
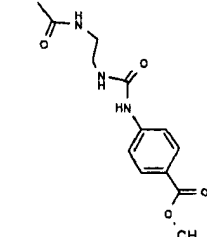
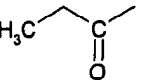
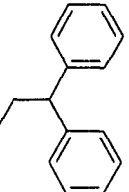
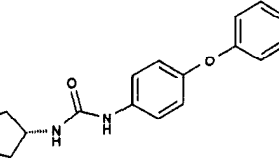
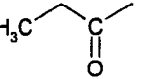
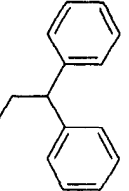
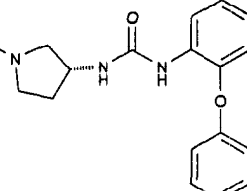
50

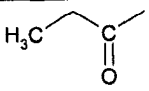
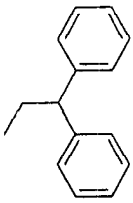
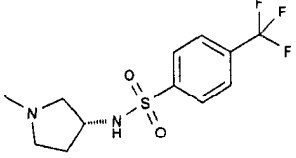
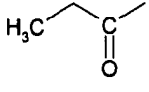
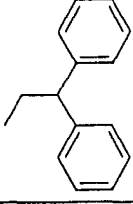
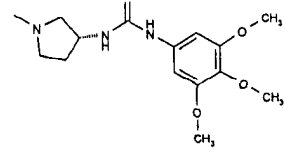
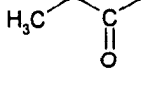
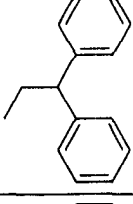
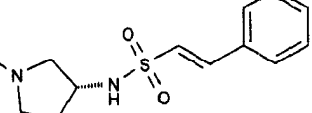
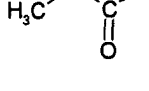
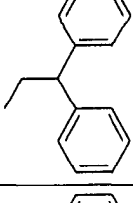
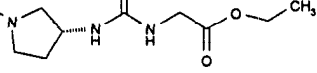
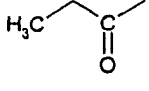
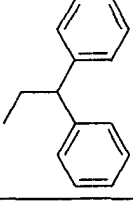
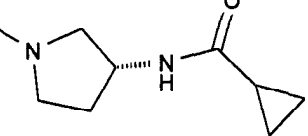
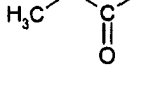
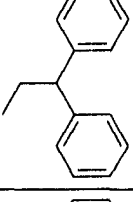
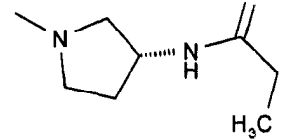
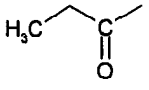
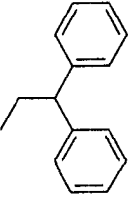
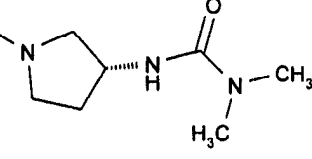
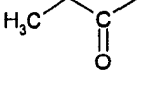
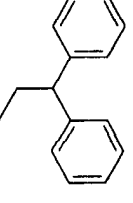
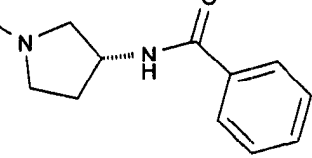
21				720.4	0.0021
22				793.4	0.018
23				737.5	0.006
24				752.5	0.006
25				693.4	0.001
26				693.5	0.004
27				769.5	0.0013

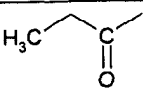
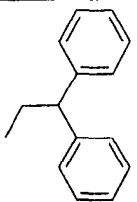
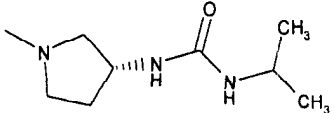
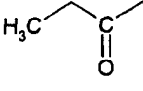
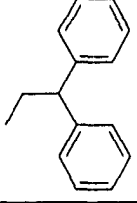
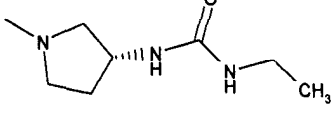
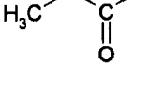
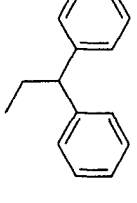
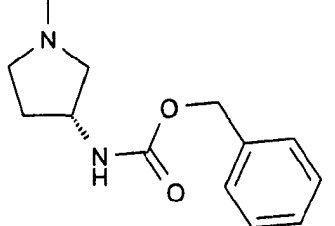
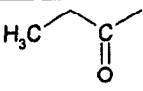
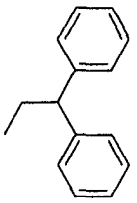
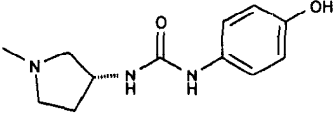
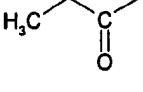
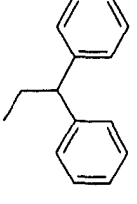
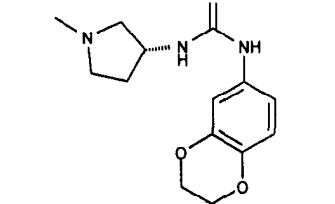
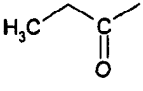
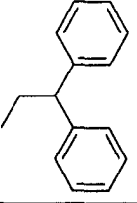
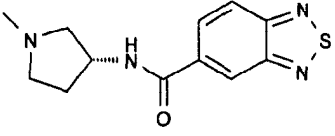
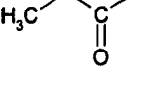
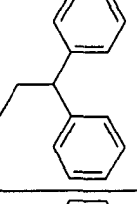
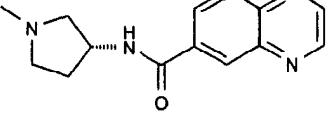
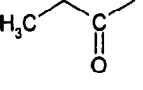
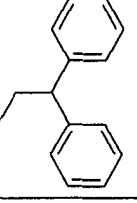
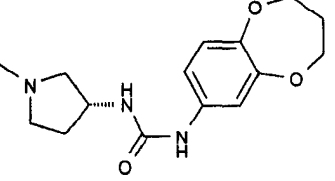
28				769.5	0.003
29	H-			649.9	0.445
30				691.5	0.005
31				717.5	0.004
32				731.5	0.008
33				729	0.016
34				685.2	0.001

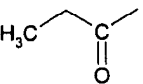
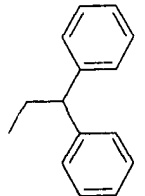
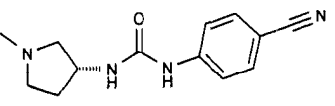
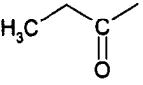
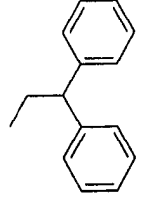
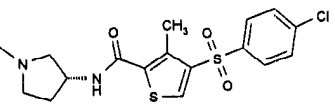
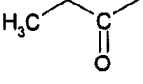
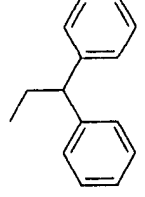
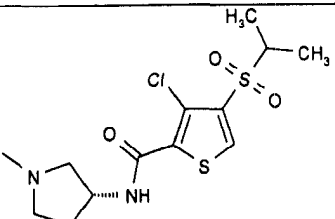
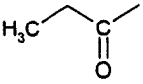
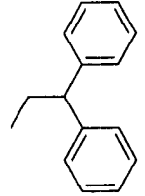
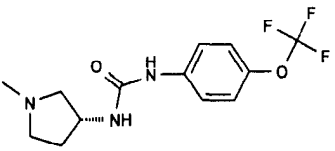
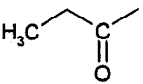
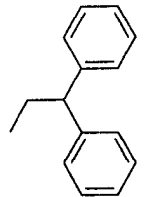
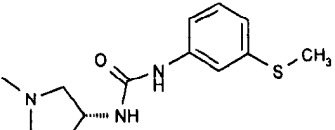
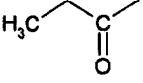
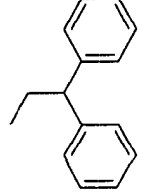
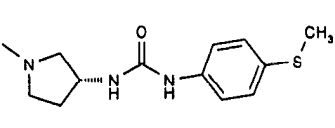
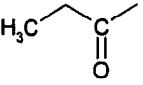
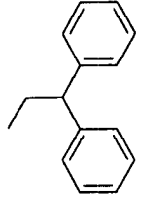
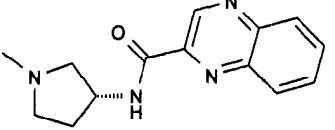
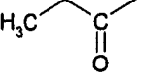
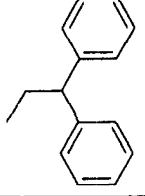
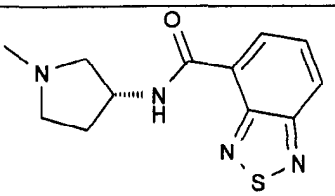
35				690.9	0.013
36				845.58	0.003
37				705.4	0.0077
38				769.5	0.156
39				706.4	0.0041
40				768.50	0.698
41				639.63	
42				611.45	

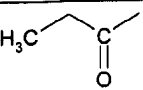
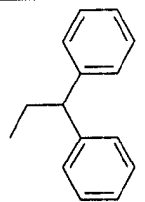
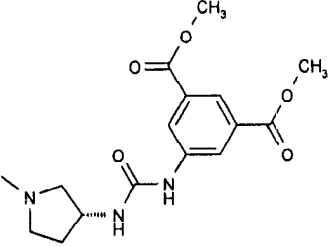
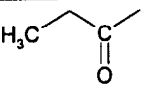
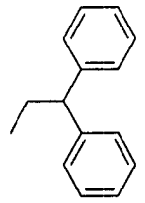
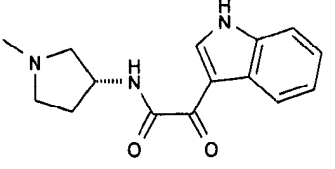
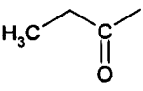
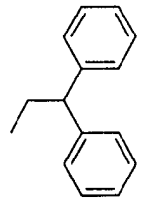
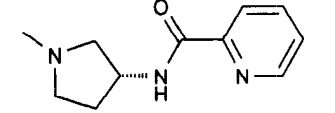
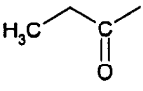
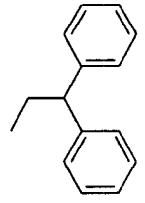
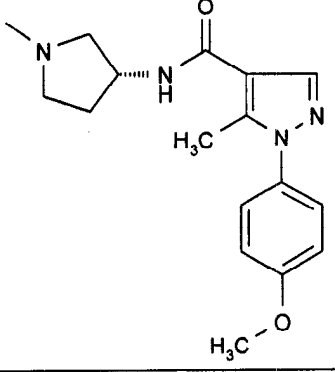
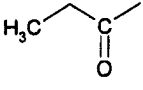
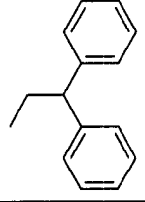
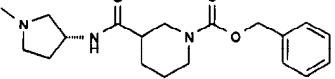
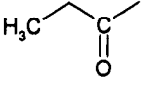
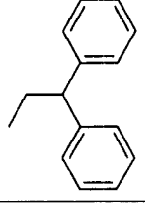
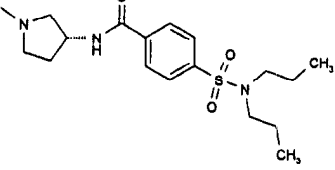
43				677.14	
44		-H		431.33	
45				803.8	
46				791.6	0.0199
47				410.8	0.0045
48				651.5	2.1368
49				722.4	0.0117
50				717.5	0.0046

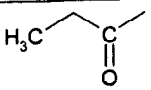
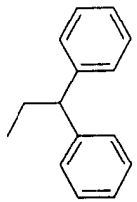
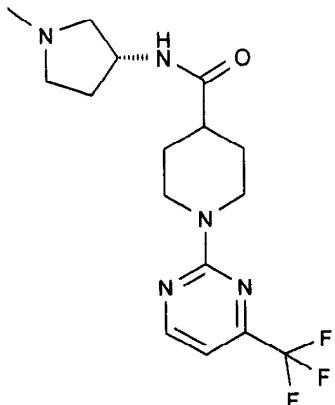
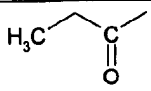
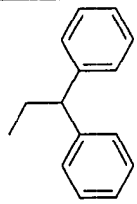
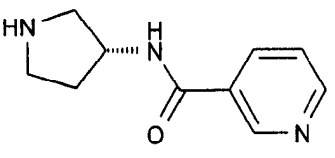
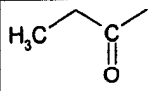
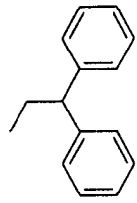
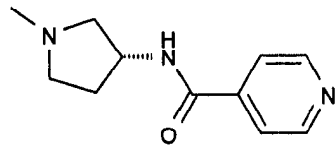
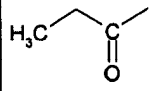
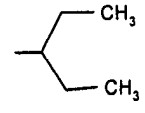
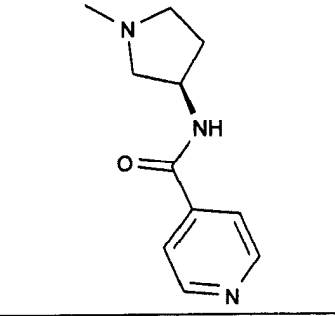
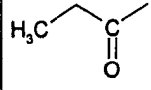
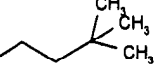
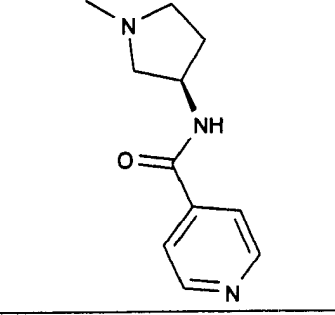
51				702.5	0.6259
52				644.5	0.0298
53				722.5	0.044
54				717.5	0.0109
55				750.4	0.0274
56				782.5	0.0178
57				782.5	0.6949

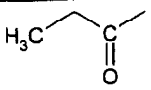
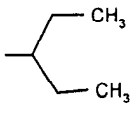
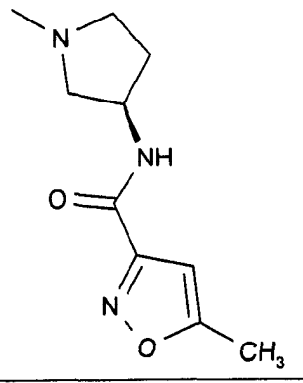
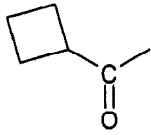
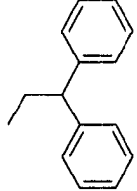
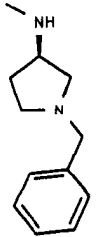
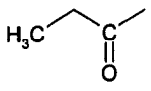
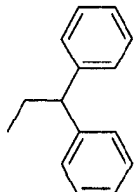
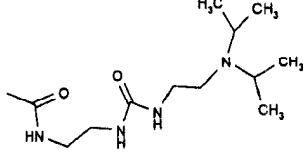
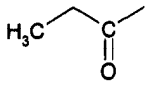
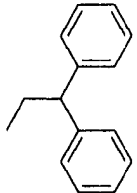
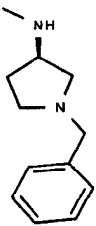
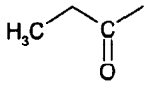
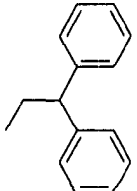
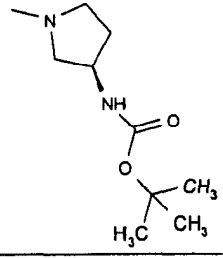
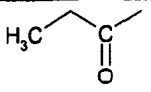
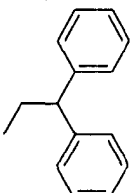
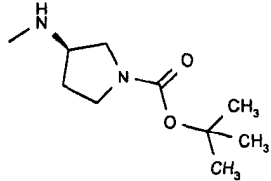
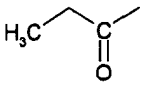
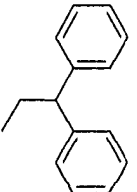
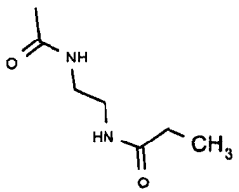
58				779.4	0.5446
59				780.5	0.0094
60				737.5	0.7165
61				700.5	0.0026
62				639.5	0.0143
63				627.5	0.0219
64				642.5	0.1973
65				689.5	0.2846

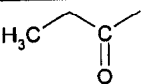
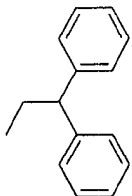
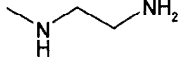
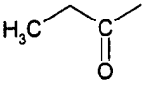
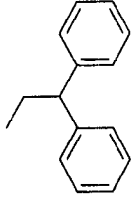
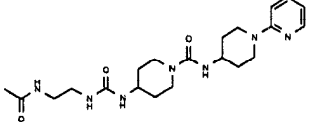
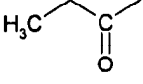
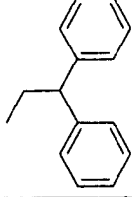
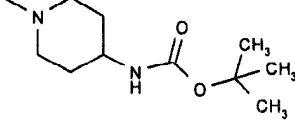
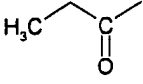
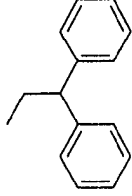
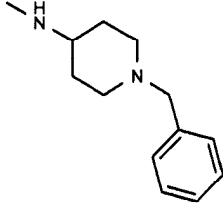
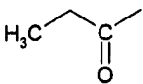
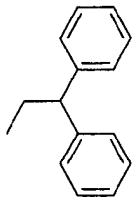
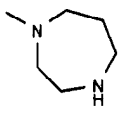
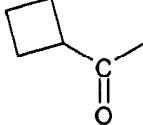
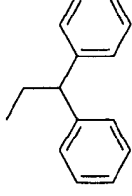
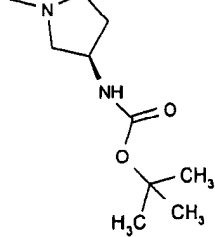
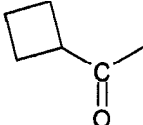
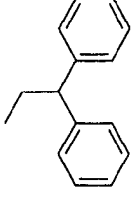
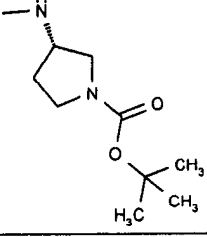
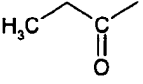
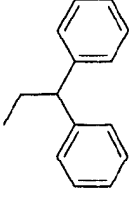
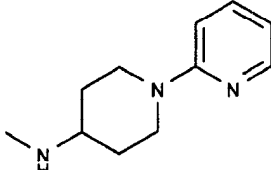
66				656.5	0.0014
67				642.5	0.0023
68				705.3	
69				745.6	0.0043
70				748.5	0.0030
71				733.4	0.0152
72				727.5	0.0109
73				762.5	0.0076

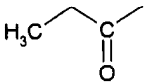
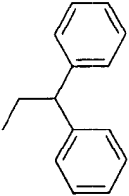
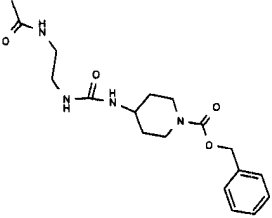
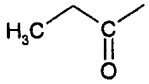
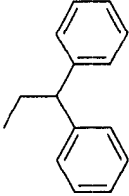
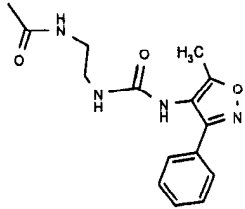
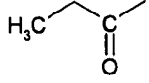
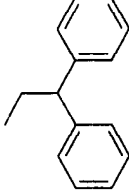
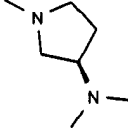
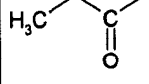
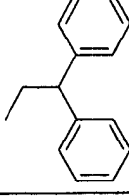
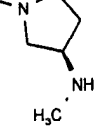
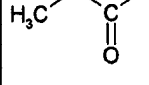
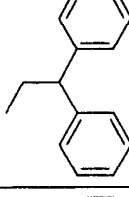
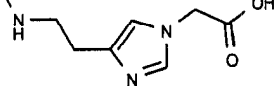
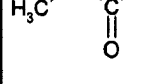
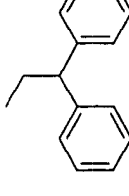
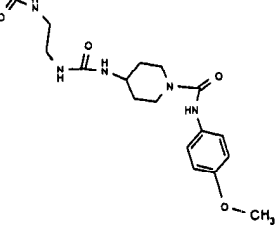
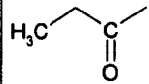
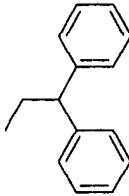
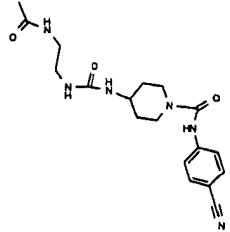
74				715.5	0.0034
75				870.5	0.1426
76				821.4	0.0530
77				774.4	0.0127
78				736.4	0.0052
79				736.4	0.0045
80				727.5	0.2118
81				733.4	0.2751

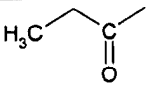
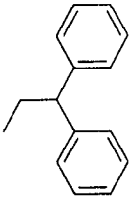
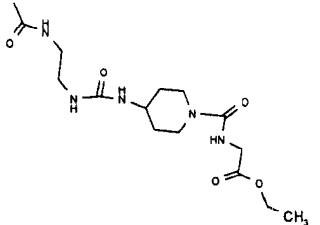
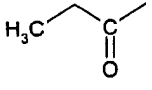
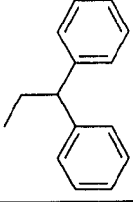
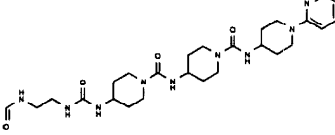
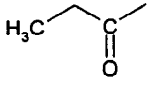
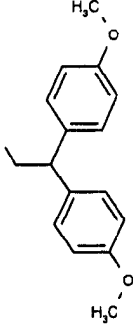
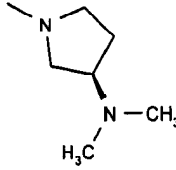
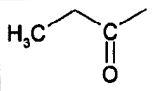
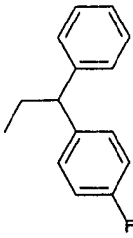
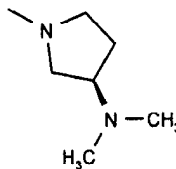
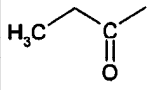
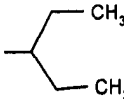
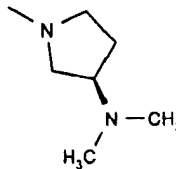
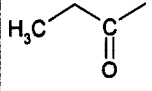
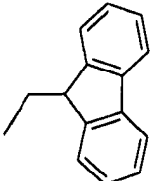
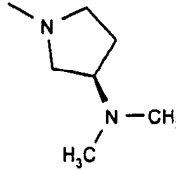
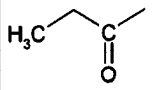
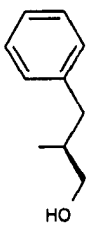
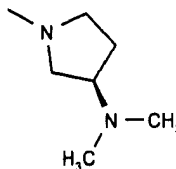
82				806.5	0.0044
83				742.5	0.5227
84				676.5	0.2525
85				785.5	0.0450
86				816.6	0.0588
87				838.4	0.0127

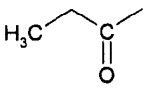
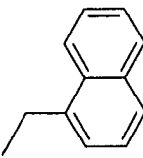
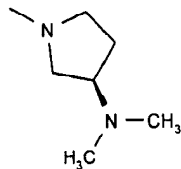
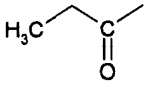
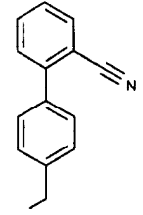
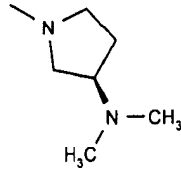
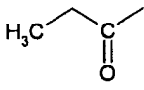
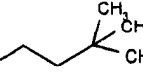
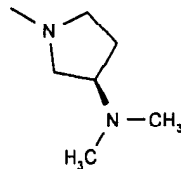
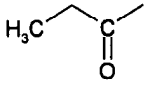
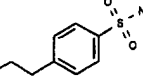
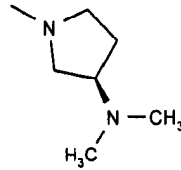
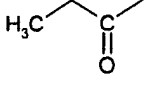
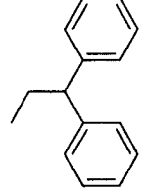
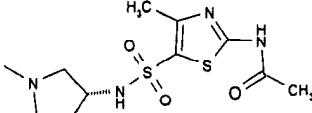
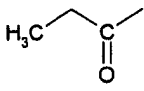
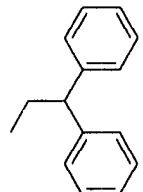
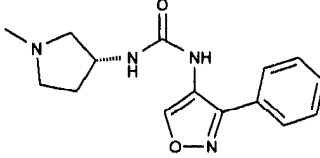
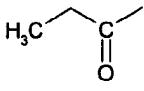
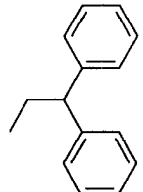
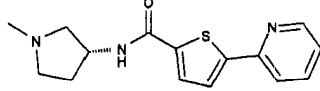
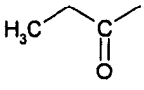
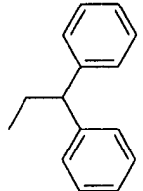
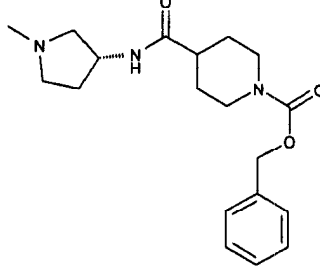
5	88				828.4	0.0337
10						
15	89				676.4	0.0063
20	90				676.3	0.0077
25	91				566.4	0.038
30						
35	92				580.5	0.094
40						
45						
50						

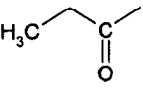
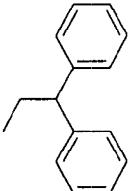
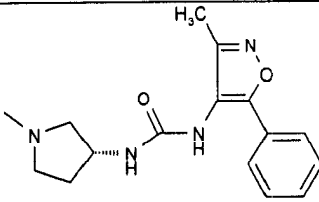
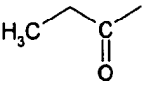
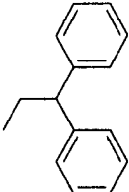
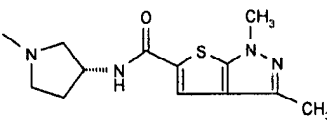
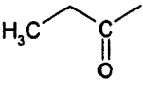
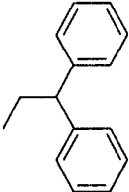
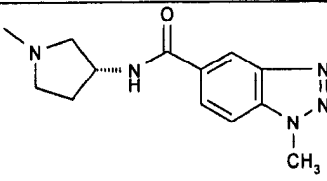
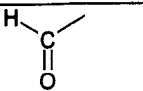
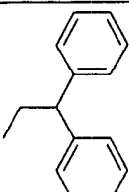
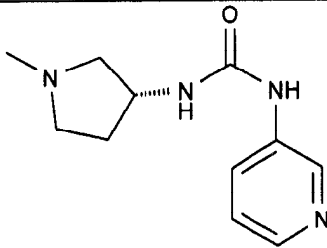
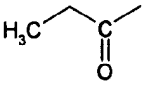
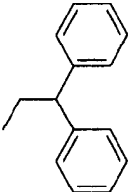
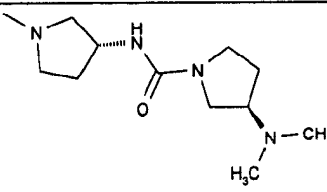
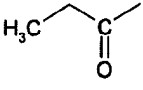
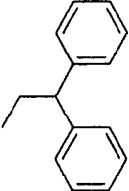
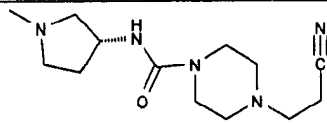
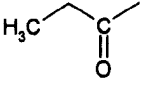
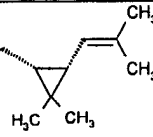
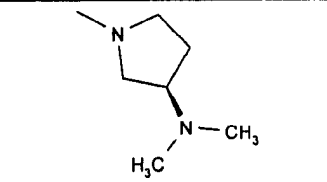
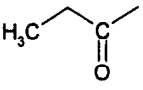
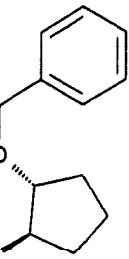
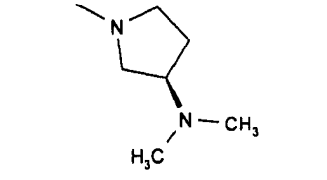
93				570.4	0.572
94				687.5	0.1061
95				372.3	0.0384
96				661.6	0.1009
97				671.5	0.1346
98				671.5	0.1084
99				629.5	0.2762

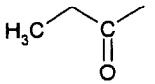
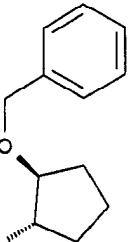
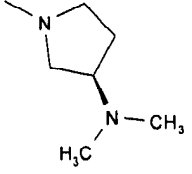
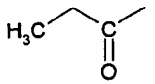
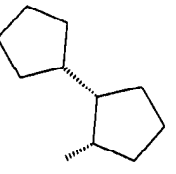
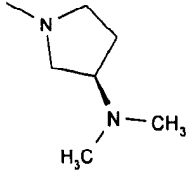
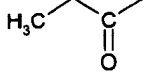
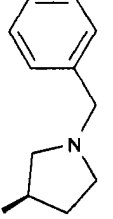
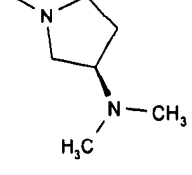
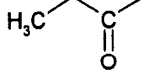
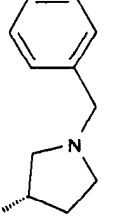
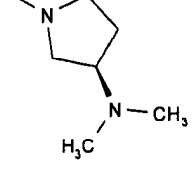
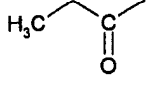
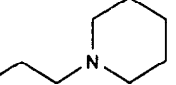
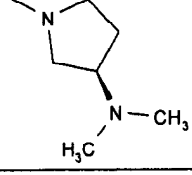
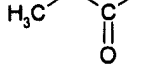
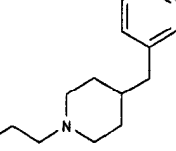
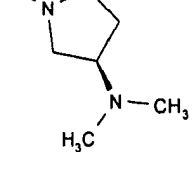
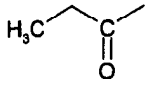
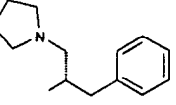
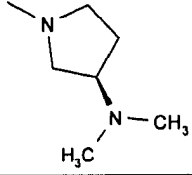
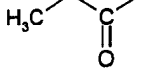
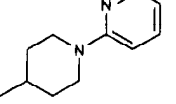
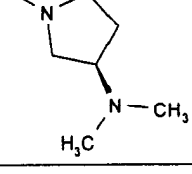
100				545.4	1.1193
101				451.8	0.0023
102				685.6	2.5886
103				675.5	1.5084
104				585.5	2.0011
105				697.3	0.913
106				697.3	1.088
107				331.7	0.2289

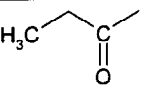
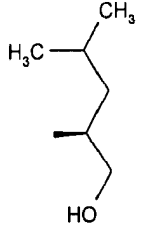
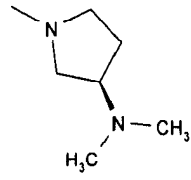
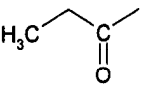
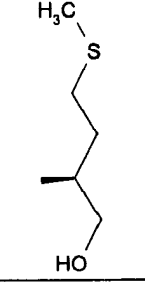
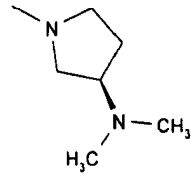
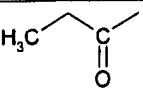
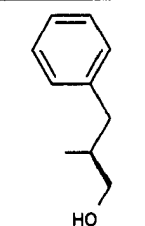
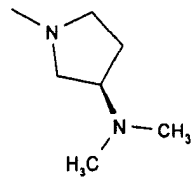
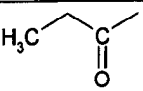
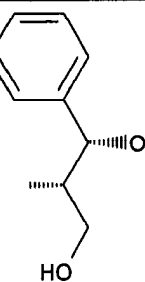
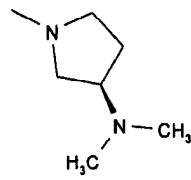
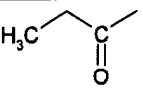
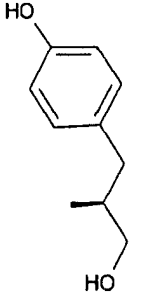
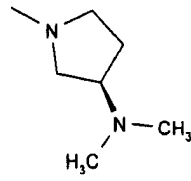
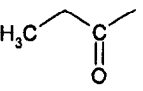
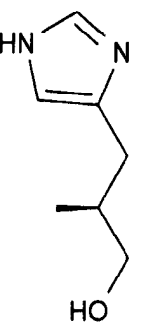
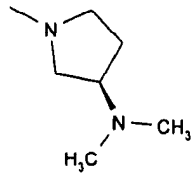
108				833.5	0.0253
109				773.5	0.0128
110				599.5	0.0013
111				585.4	0.0022
112				654.3	0.0974
113				848.6	0.0268
114				843.6	0.1502

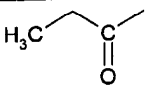
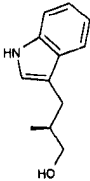
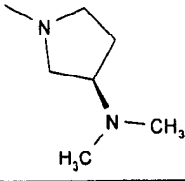
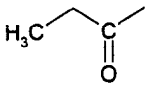
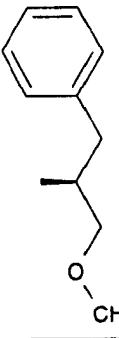
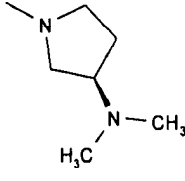
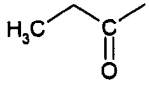
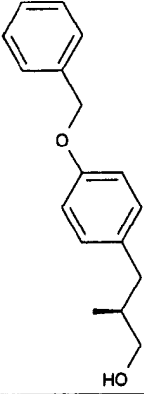
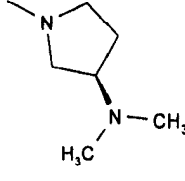
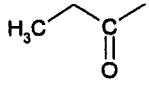
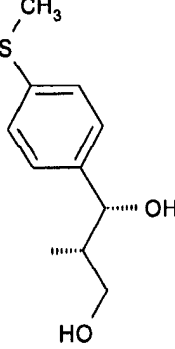
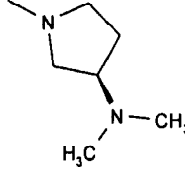
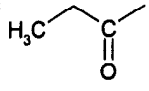
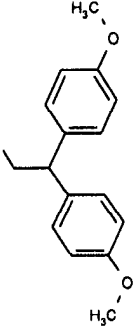
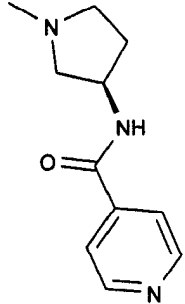
115				828.6	0.0376
116				514.9	0.158
117				659.4	0.0095
118				617.4	0.0047
119				489.3	0.1114
120				597.4	0.0066
121				553.4	0.0457

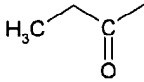
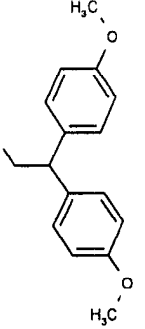
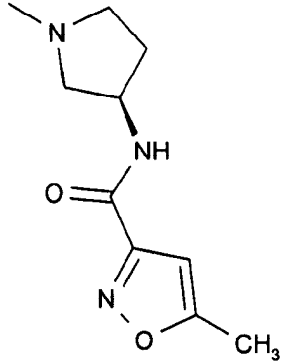
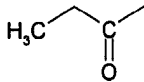
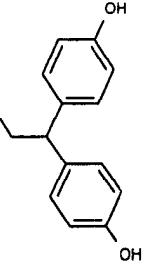
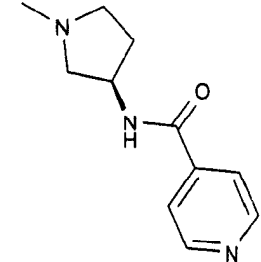
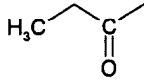
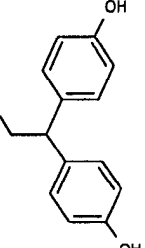
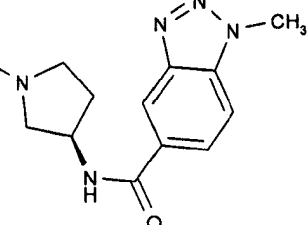
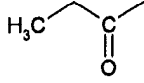
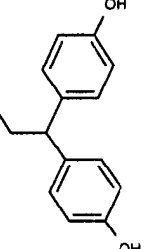
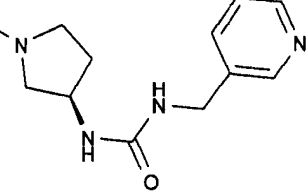
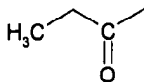
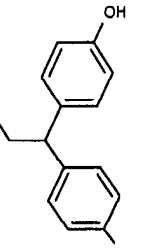
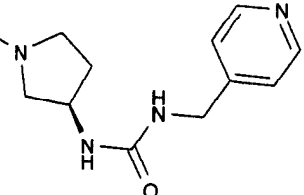
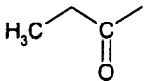
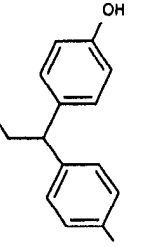
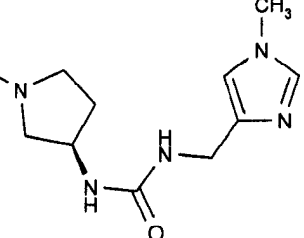
122				559.4	0.0201
123				610.3	0.12
124				503.4	0.2127
125				602.3	0.1225
126				789.4	0.3422
127				771.5	0.0072
128				758.4	0.0776
129				816.6	0.0142

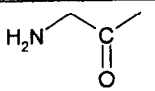
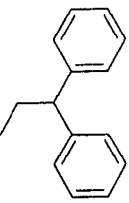
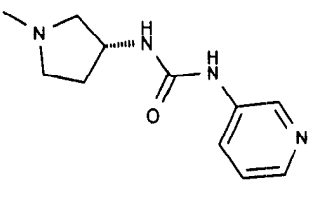
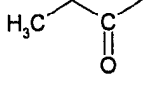
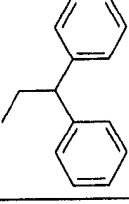
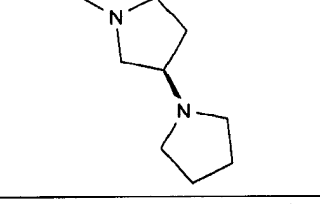
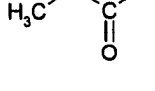
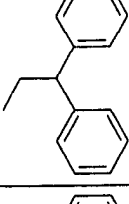
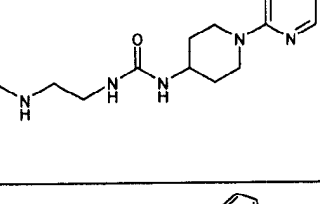
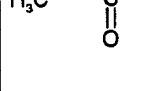
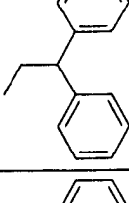
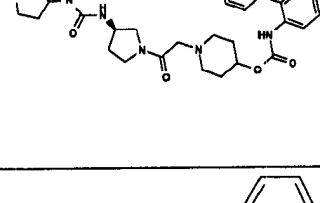
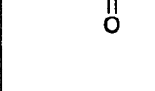
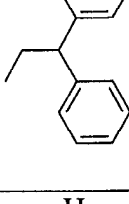
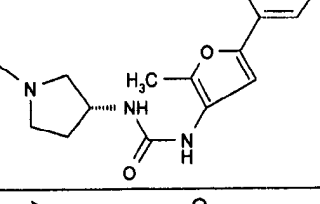
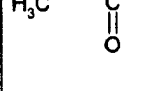
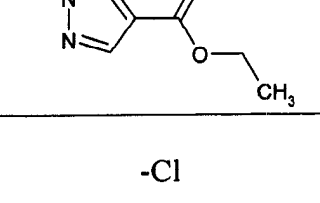
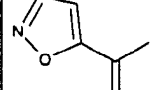
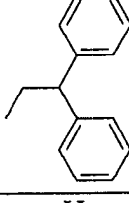
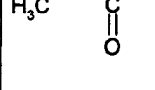
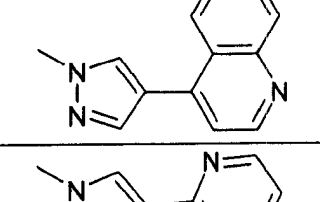
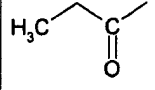
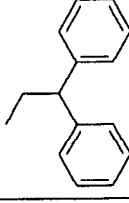
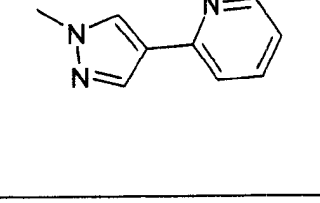
5	130				771.5	0.0069
10	131				749.4	0.0211
15	132				730.5	0.0056
20	133				663.5	0.017
25	134				711.5	0.0579
30	135				697.4	0.0493
35	136				555.6	0.228
40	137				593.5	0.034
45						
50						

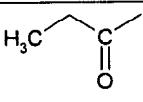
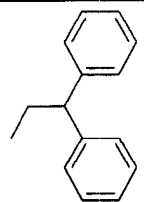
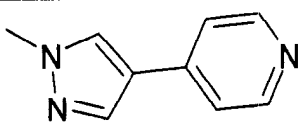
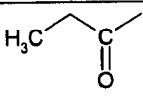
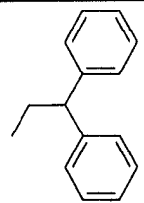
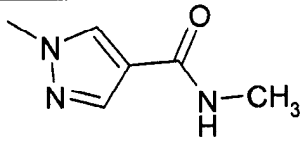
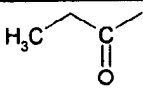
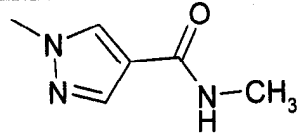
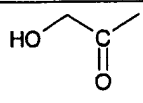
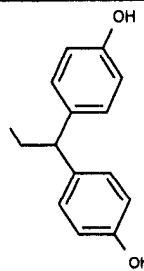
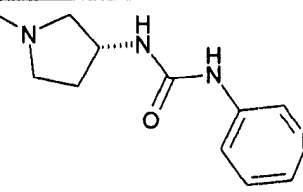
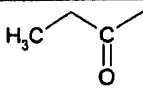
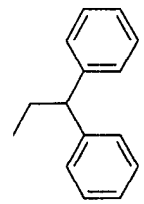
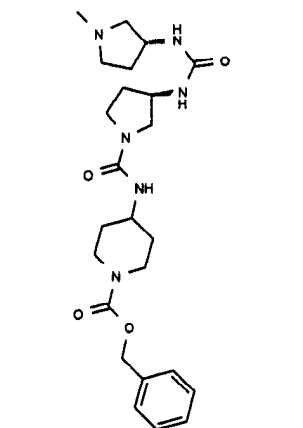
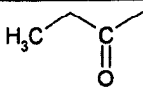
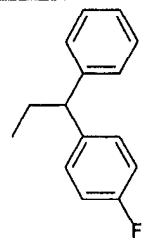
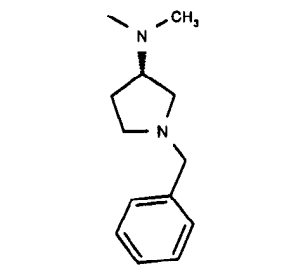
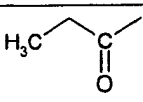
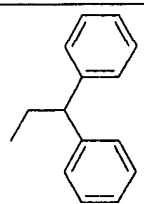
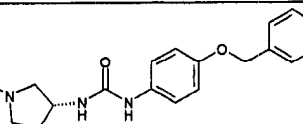
138				593.5	0.135
139				555.6	0.570
140				578.5	0.128
141				578.5	0.329
142				530.5	0.789
143				620.5	0.684
144				606.5	0.781
145				579.5	0.346

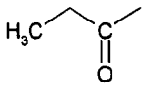
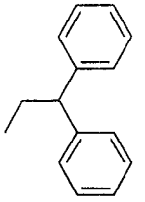
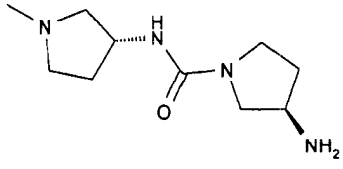
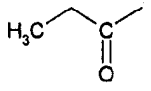
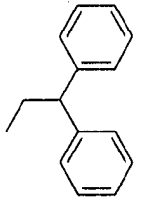
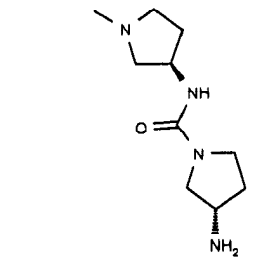
146				519.5	0.408
147				537.5	0.309
148				553.5	0.470
149				569.5	0.581
150				569.5	0.044
151				543.5	0.550

152				592.4	0.099
153				567.4	0.034
154				659.4	0.028
155				615	0.532
156				736.5	0.035

157				740.5	0.406
158				708.4	0.020
159				762.4	0.025
160				737.5	0.007
161				737.2	0.004
162				740.5	0.006

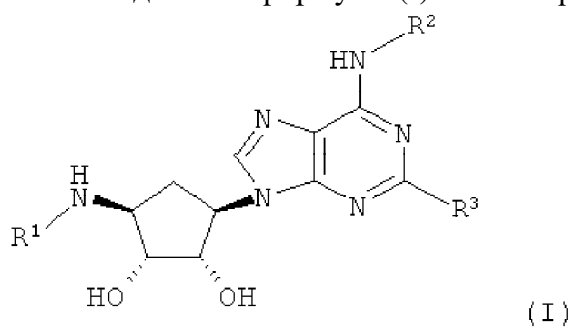
163				691.99	0.022
164				625.4	0.004
165				748.6	0.006
166				(MH+/2) 510.62	0.018
167				770.48	0.096
168		-H		445.3	0.305
169			-Cl	560.28	0.690
170		-H		500.3	0.566
171				630.40	

172				630.41	
173				610.41	
174		-H		430.28	
175				725.32	
176				943.4	0.007
177				693.5	0.5393
178				796.49	0.008

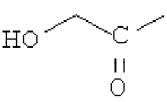
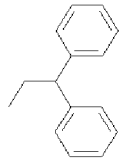
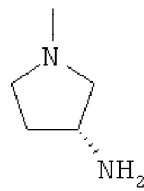
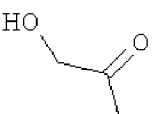
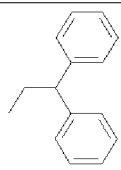
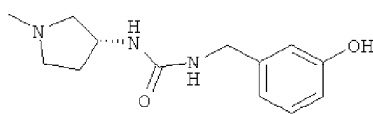
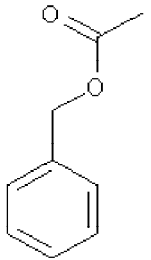
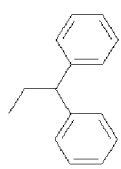
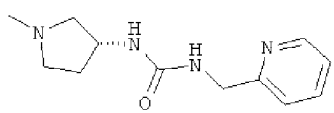
179					
				677.5	0.1198
180					
				683.4	0.0839

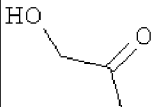
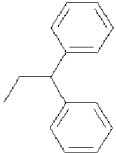
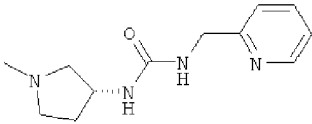
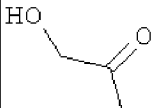
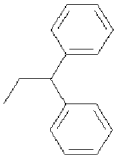
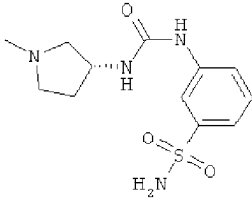
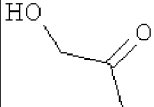
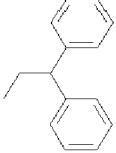
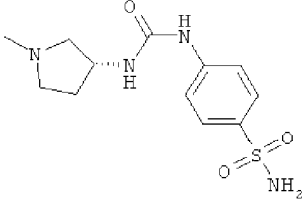
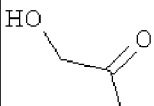
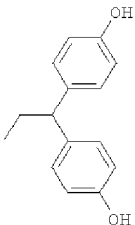
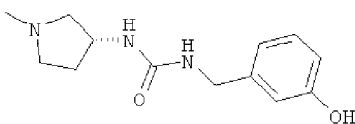
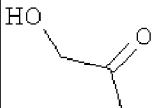
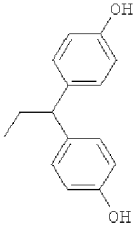
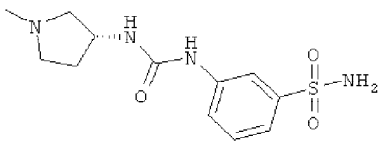
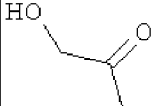
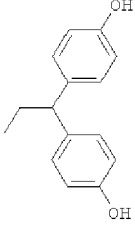
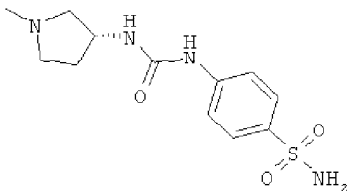
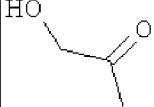
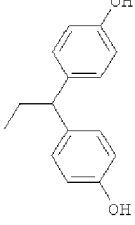
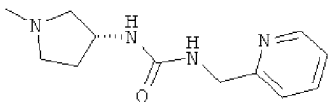
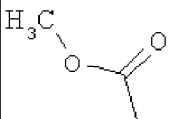
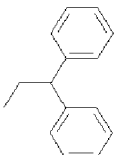
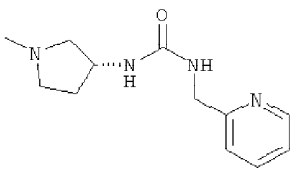
Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль



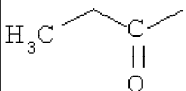
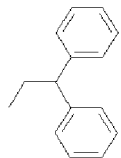
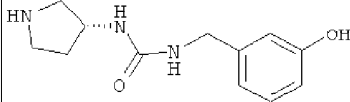
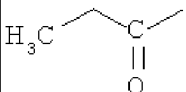
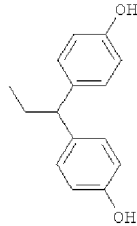
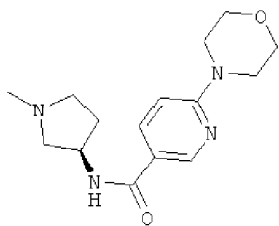
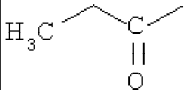
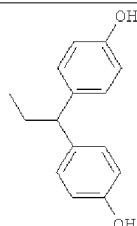
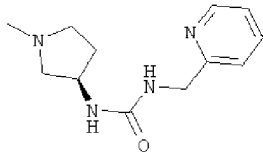
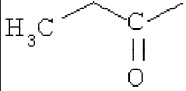
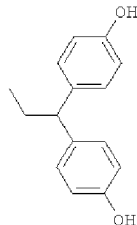
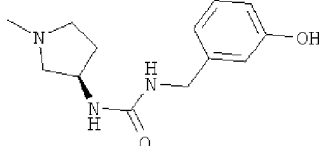
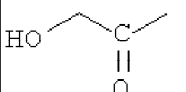
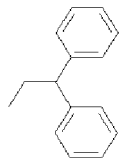
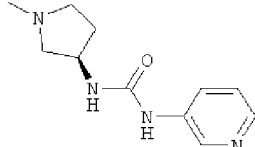
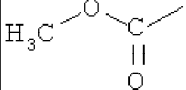
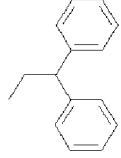
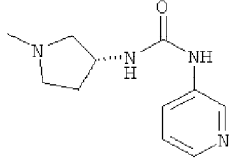
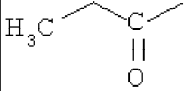
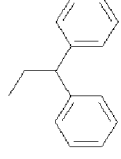
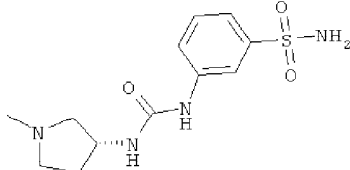
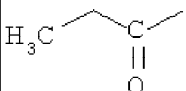
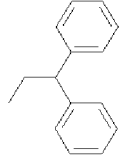
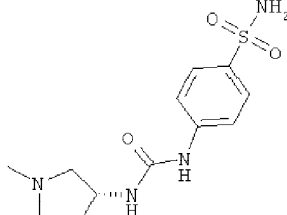
где R¹, R² и R³ обозначают

Пр.	R ¹	R ²	R ³
1			
2			
3			

4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			

5	12			
10	13			
15	14			
20	15			
25	16			
30	17			
35	18			
40	19			
45	20			

5

21			
22			
23			
24			
25			
26			
27			
28			

50

5

10

15

20

25

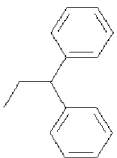
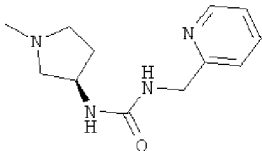
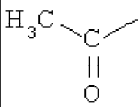
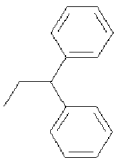
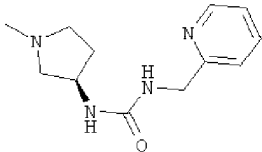
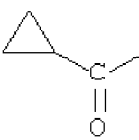
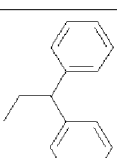
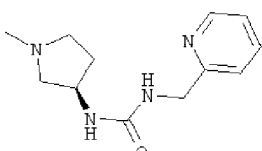
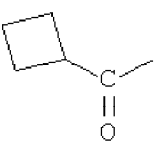
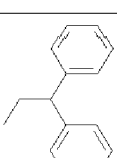
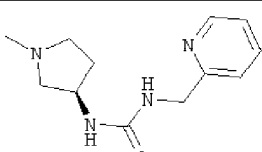
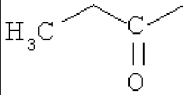
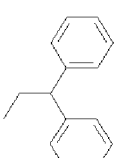
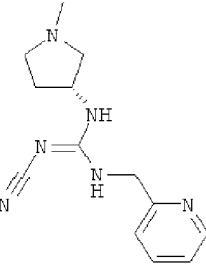
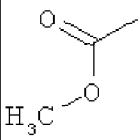
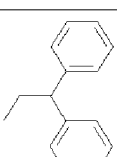
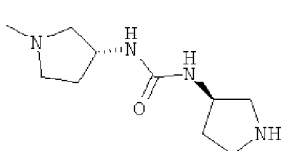
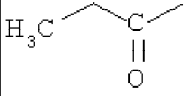
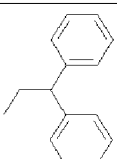
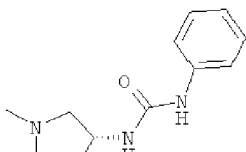
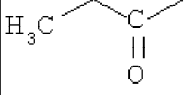
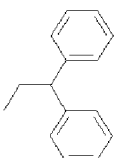
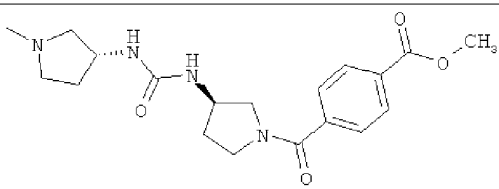
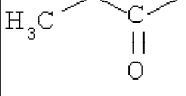
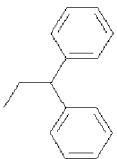
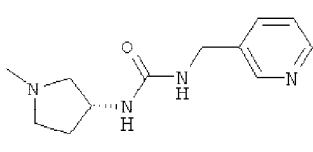
30

35

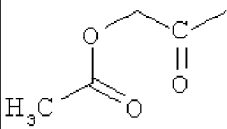
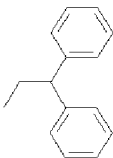
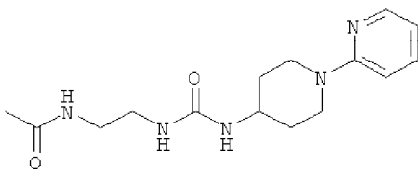
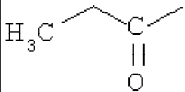
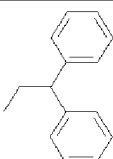
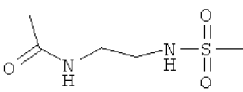
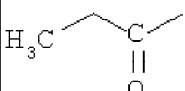
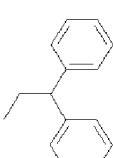
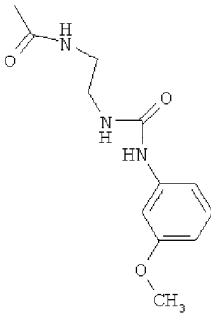
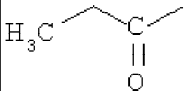
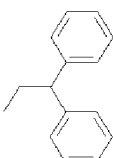
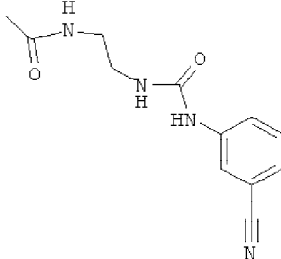
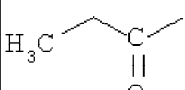
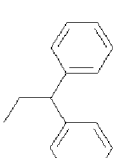
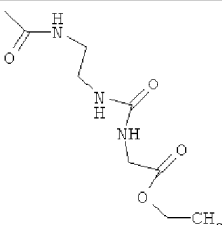
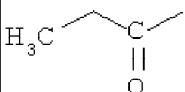
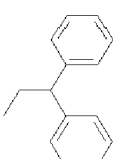
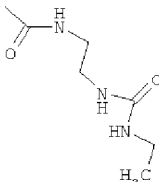
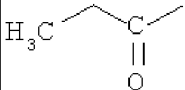
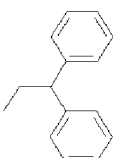
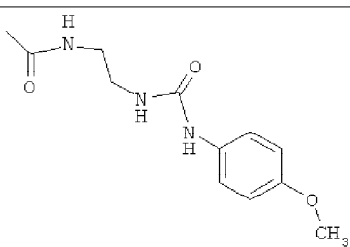
40

45

50

29	H-		
30			
31			
32			
33			
34			
35			
36			
37			

5	38			
10	39			
15	40			
20	41			
25	42			
30	43			
35	44		-H	
40	45			
45	46			
50				

47			
48			
49			
50			
51			
52			
53			

5	54			
10	55			
20	56			
25	57			
30	58			
40	59			
45	60			
50	61			

5

62			
63			
64			
65			
66			
67			
68			
69			
70			

50

5

10

15

20

25

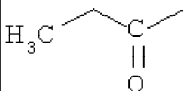
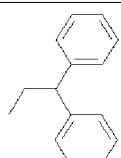
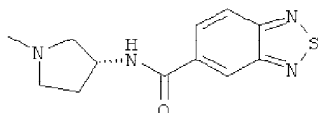
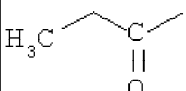
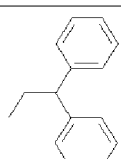
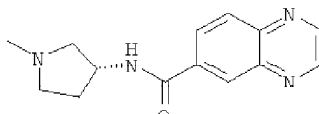
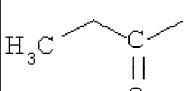
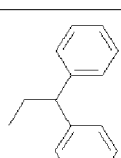
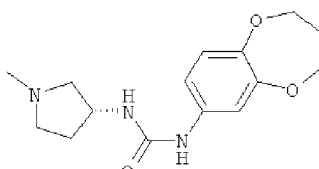
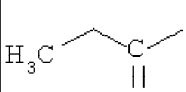
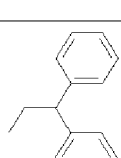
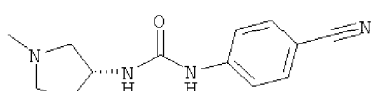
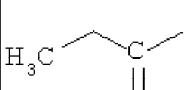
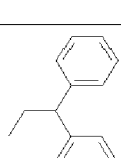
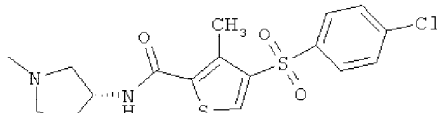
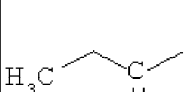
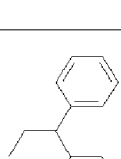
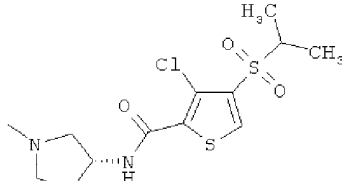
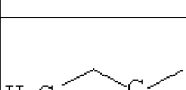
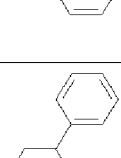
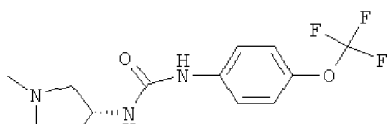
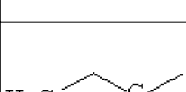
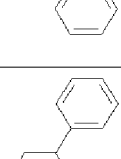
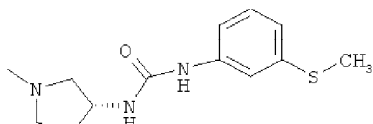
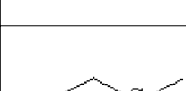
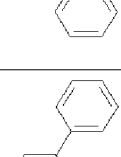
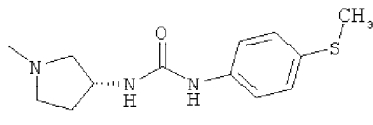
30

35

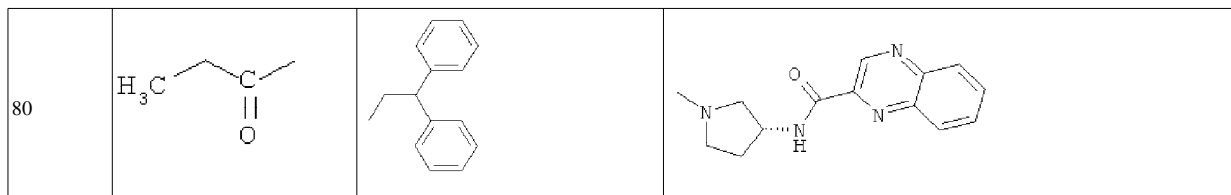
40

45

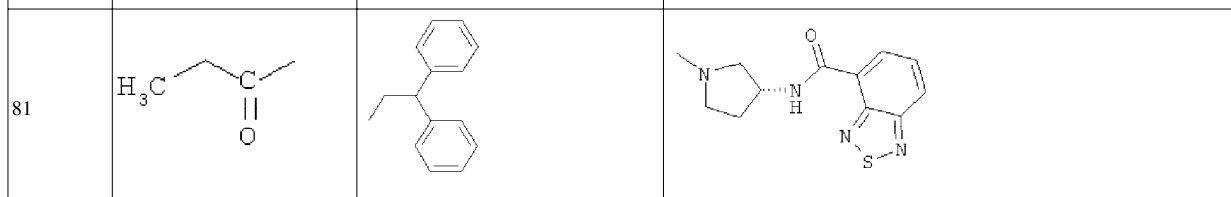
50

71			
72			
73			
74			
75			
76			
77			
78			
79			

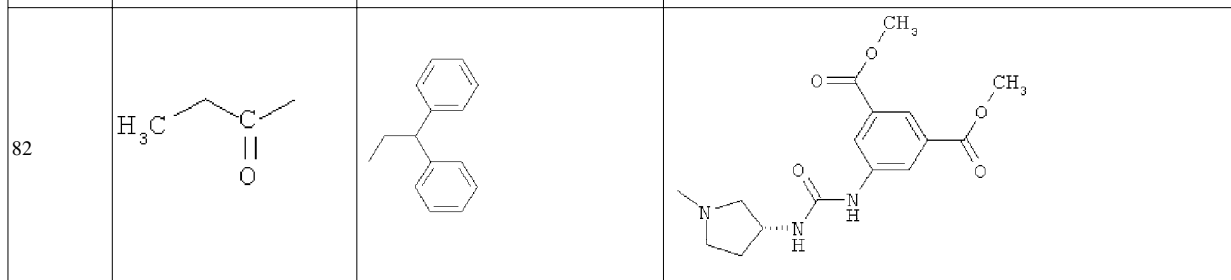
5



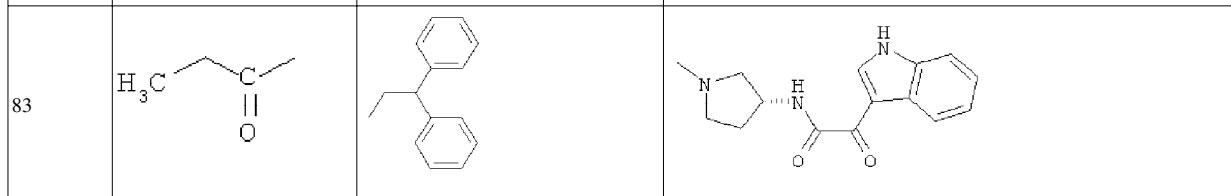
10



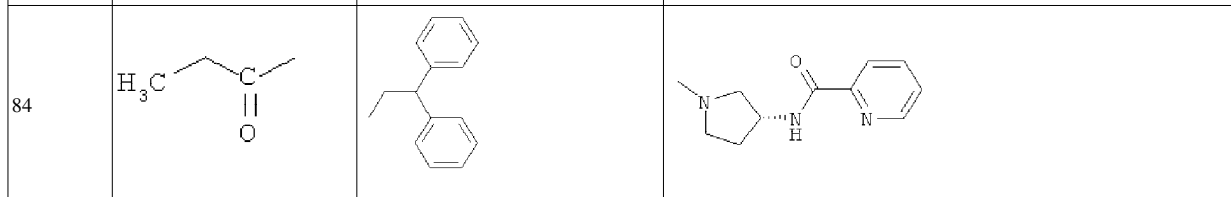
15



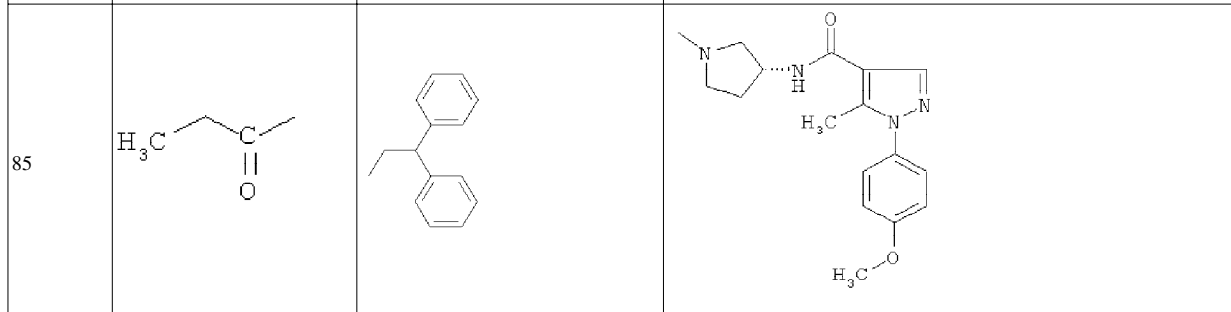
20



25

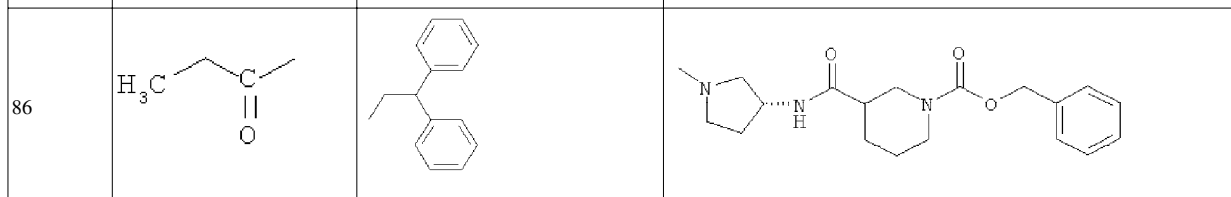


30

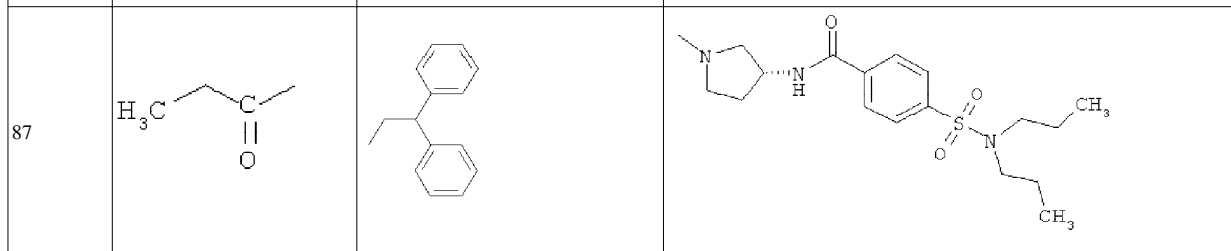


35

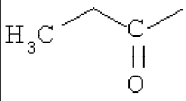
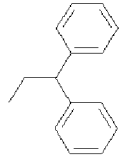
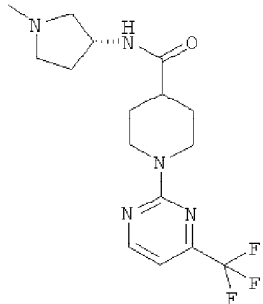
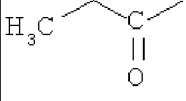
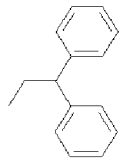
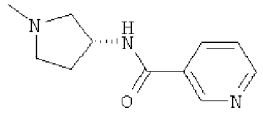
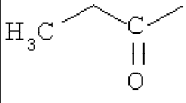
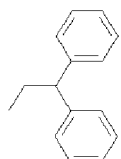
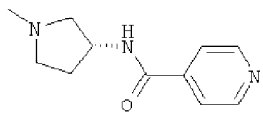
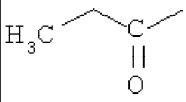
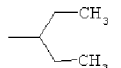
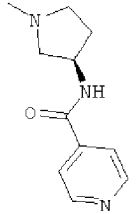
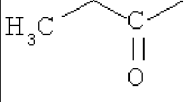
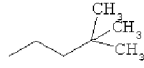
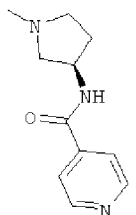
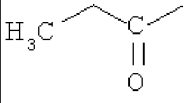
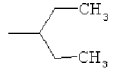
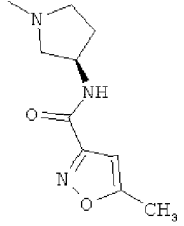
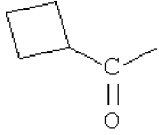
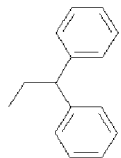
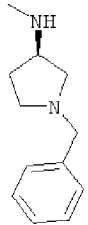
40

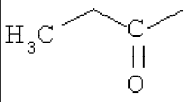
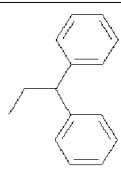
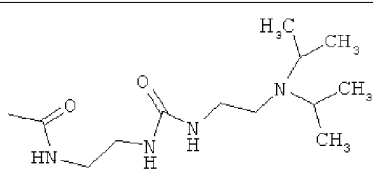
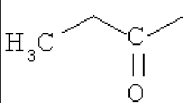
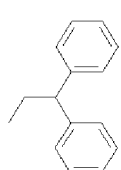
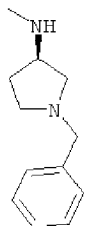
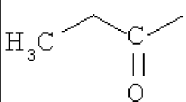
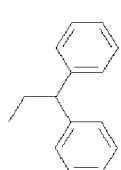
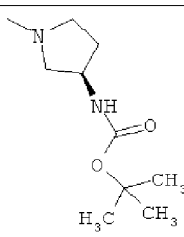
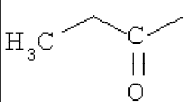
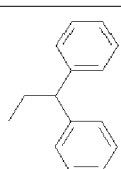
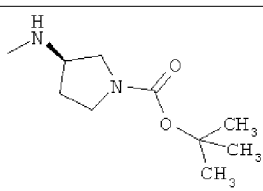
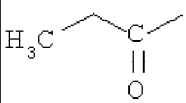
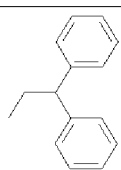
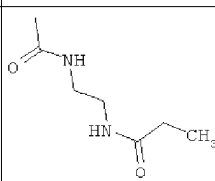
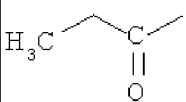
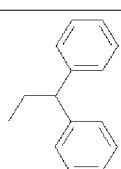
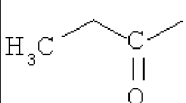
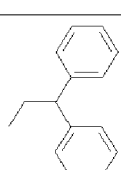
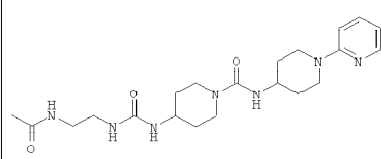
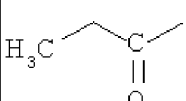
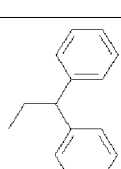
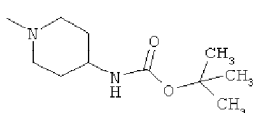
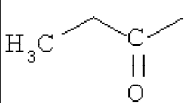
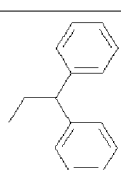
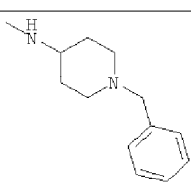


45



50

5	88			
10	89			
15	90			
20	91			
25	92			
30	93			
35	94			
40				
45				
50				

5	95			
10	96			
15	97			
20	98			
25	99			
30	100			
35	101			
40	102			
45	103			

5

10

15

20

25

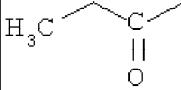
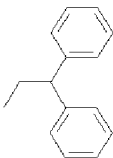
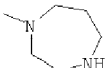
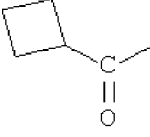
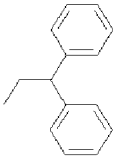
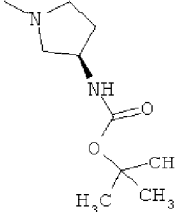
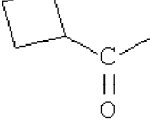
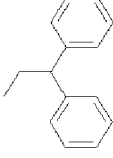
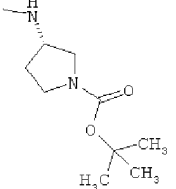
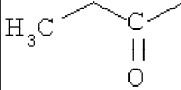
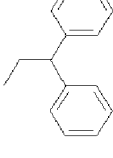
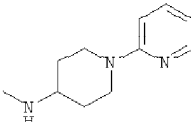
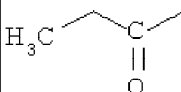
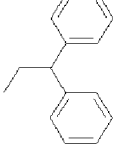
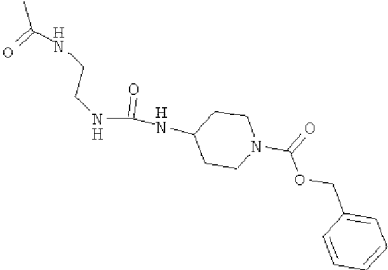
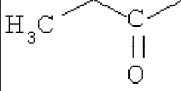
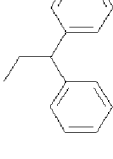
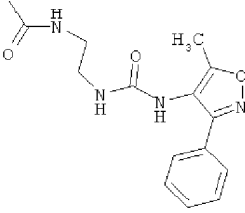
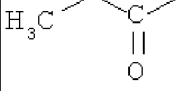
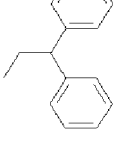
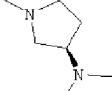
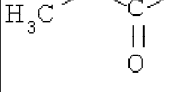
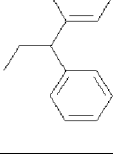
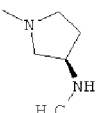
30

35

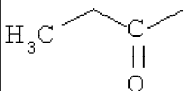
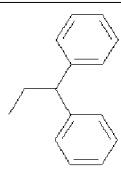
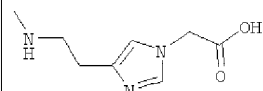
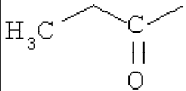
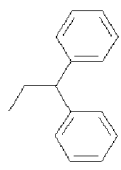
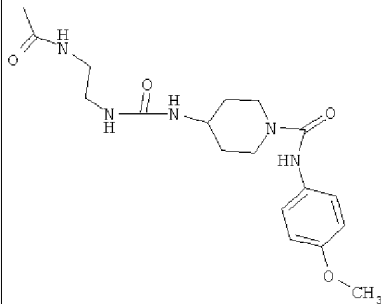
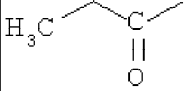
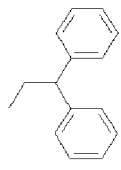
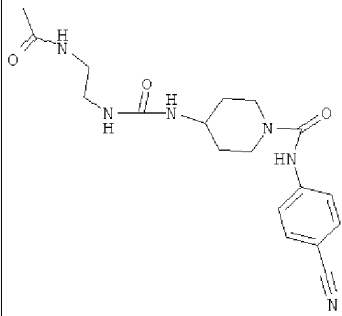
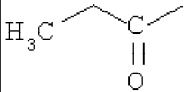
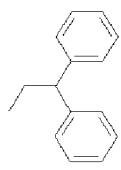
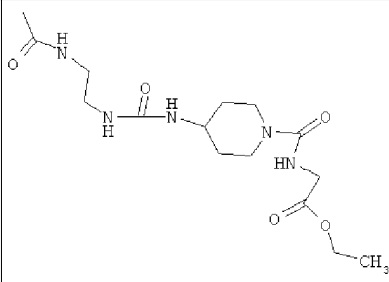
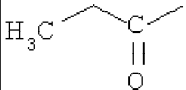
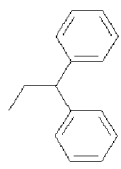
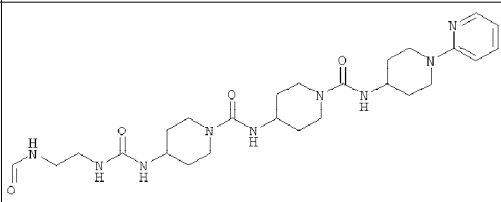
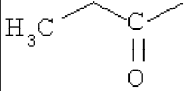
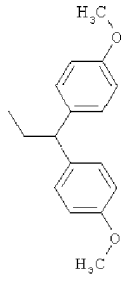
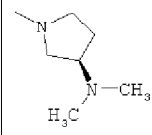
40

45

50

104			
105			
106			
107			
108			
109			
110			
111			

5

112			
113			
114			
115			
116			
117			

50

5

10

15

20

25

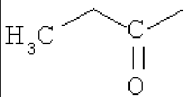
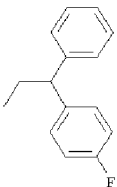
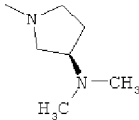
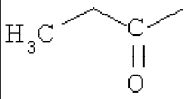
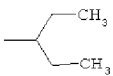
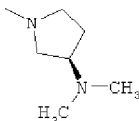
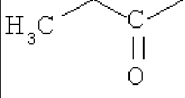
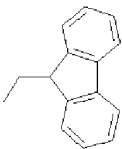
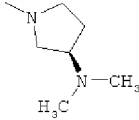
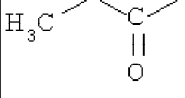
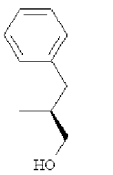
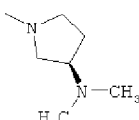
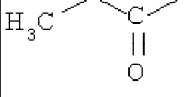
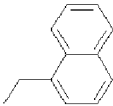
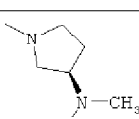
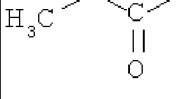
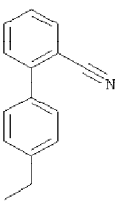
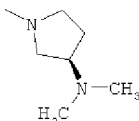
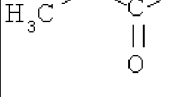
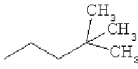
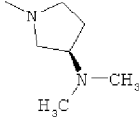
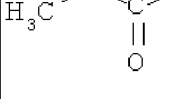
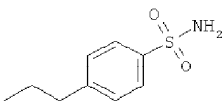
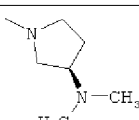
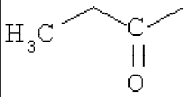
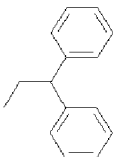
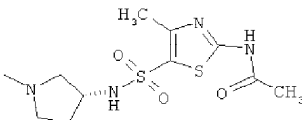
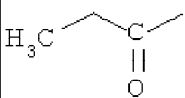
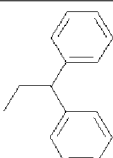
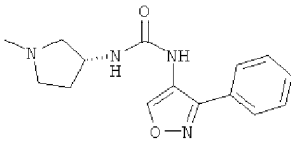
30

35

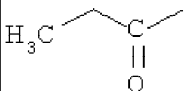
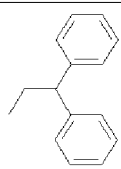
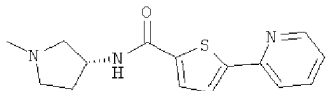
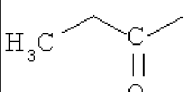
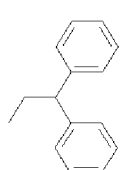
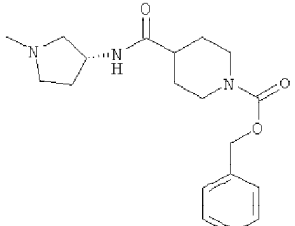
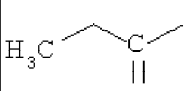
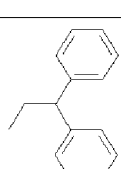
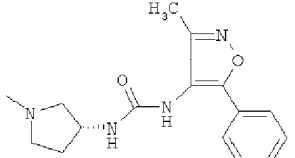
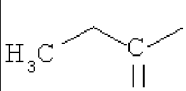
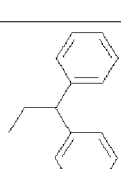
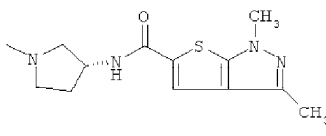
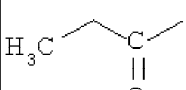
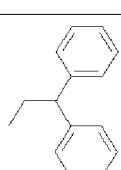
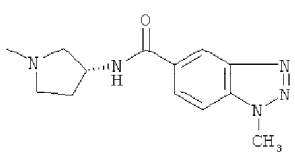
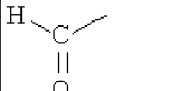
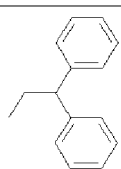
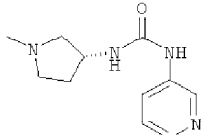
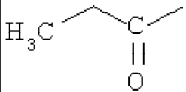
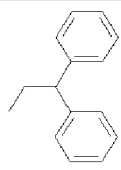
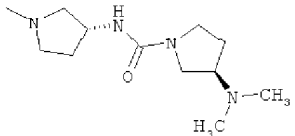
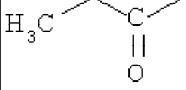
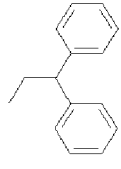
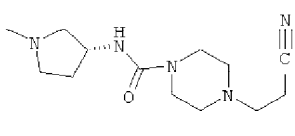
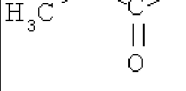
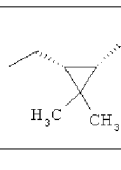
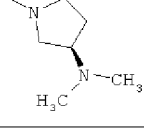
40

45

50

118			
119			
120			
121			
122			
123			
124			
125			
126			
127			

5

128			
129			
130			
131			
132			
133			
134			
135			
136			

10

15

20

25

30

35

40

45

50

5

10

15

20

25

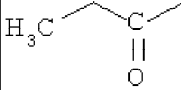
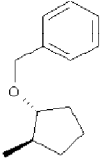
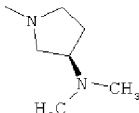
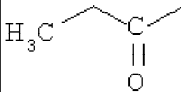
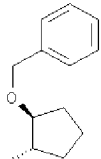
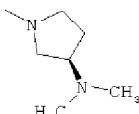
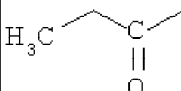
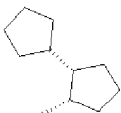
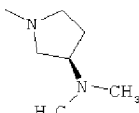
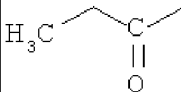
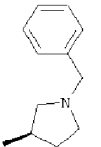
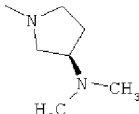
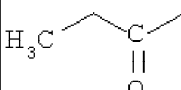
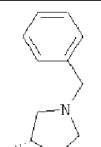
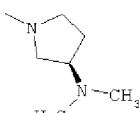
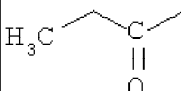
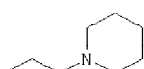
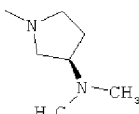
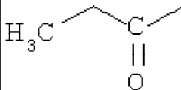
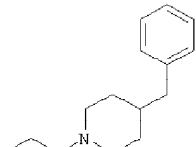
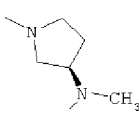
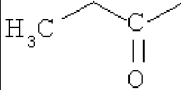
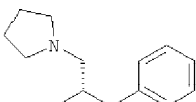
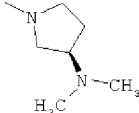
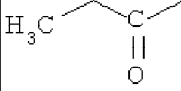
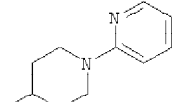
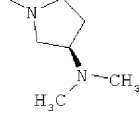
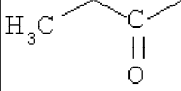
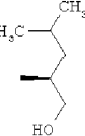
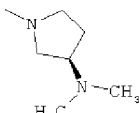
30

35

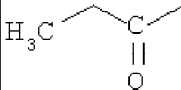
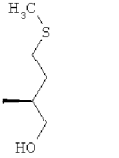
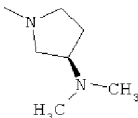
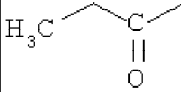
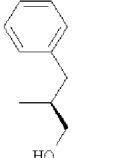
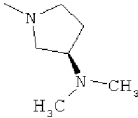
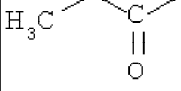
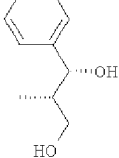
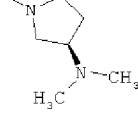
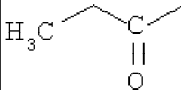
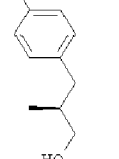
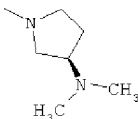
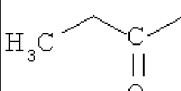
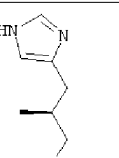
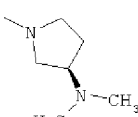
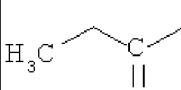
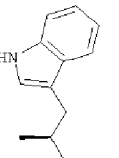
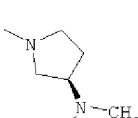
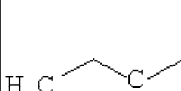
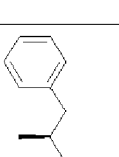
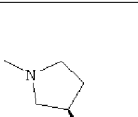
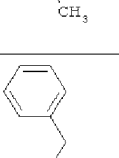
40

45

50

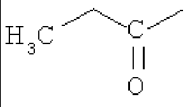
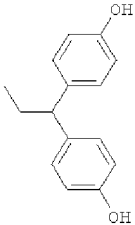
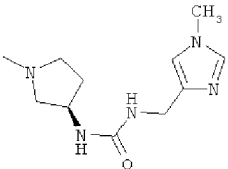
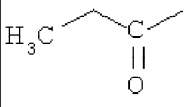
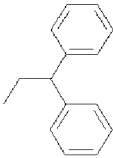
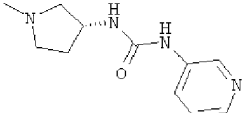
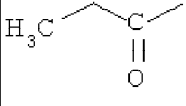
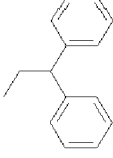
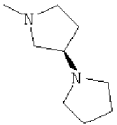
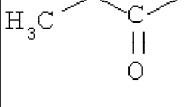
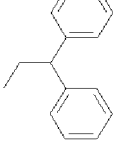
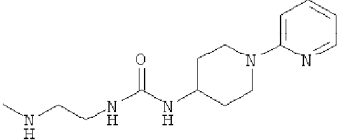
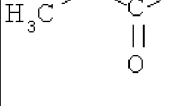
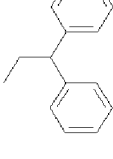
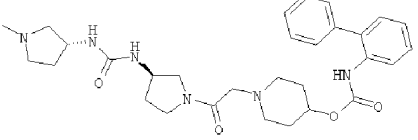
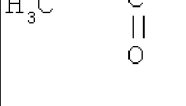
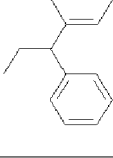
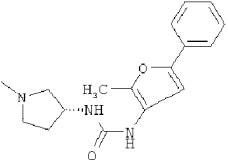
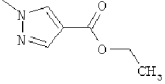
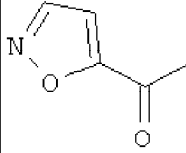
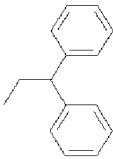
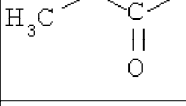
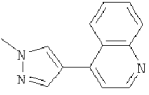
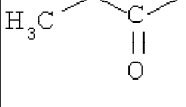
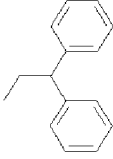
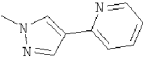
137			
138			
139			
140			
141			
142			
143			
144			
145			
146			

5

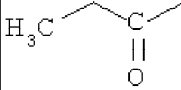
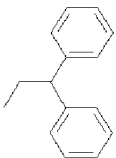
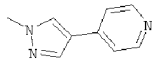
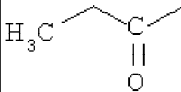
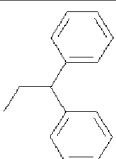
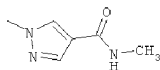
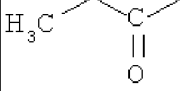
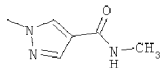
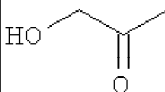
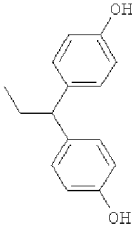
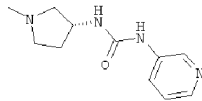
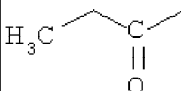
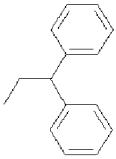
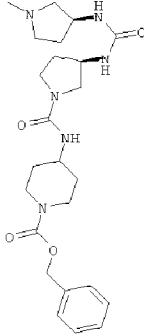
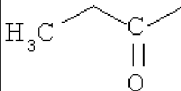
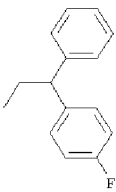
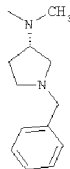
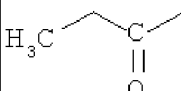
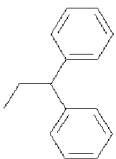
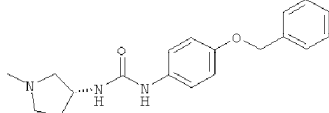
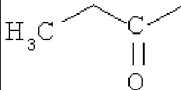
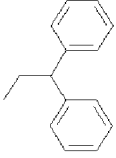
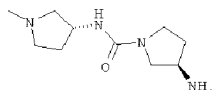
147			
148			
149			
150			
151			
152			
153			
154			

50

5	155			
10	156			
15	157			
20	158			
25	159			
30	160			
35	161			
40	161			
45	161			
50	161			

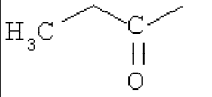
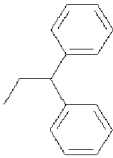
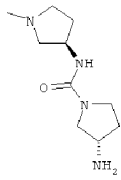
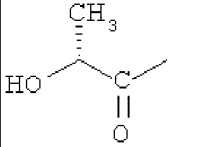
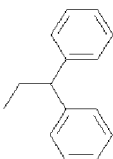
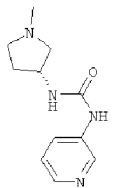
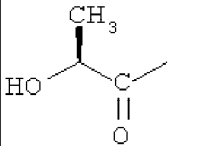
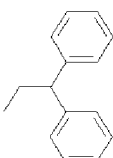
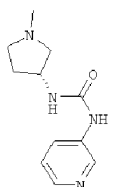
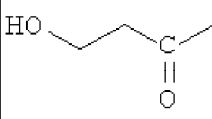
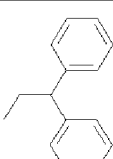
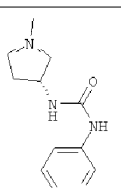
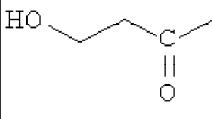
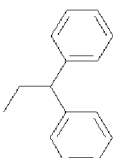
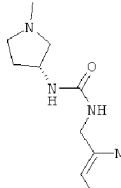
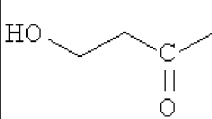
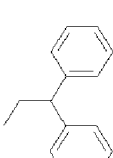
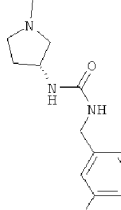
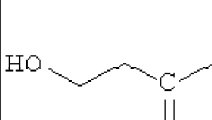
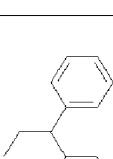
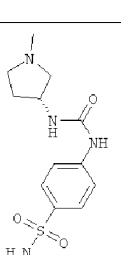
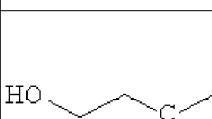
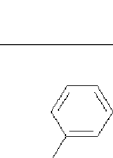
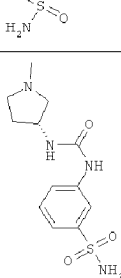
5	162			
10	163			
15	164			
20	165			
25	166			
30	167			
35	168		-H	
40	169			-Cl
45	170		-H	
50	171			

5

172			
173			
174		-H	
175			
176			
177			
178			
179			

50

5

180			
181			
182			
183			
184			
185			
186			
187			

10

15

20

25

30

35

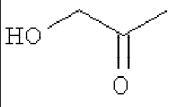
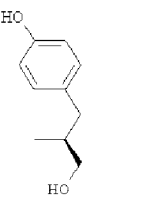
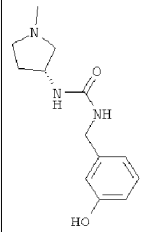
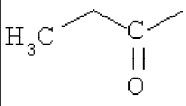
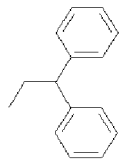
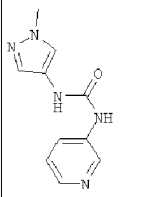
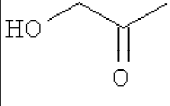
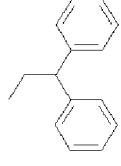
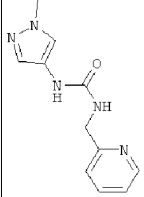
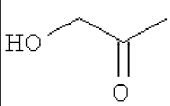
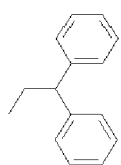
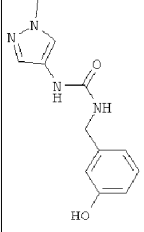
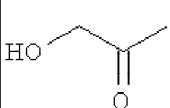
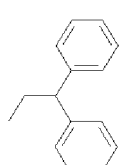
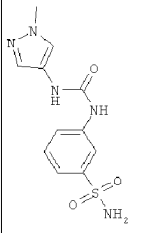
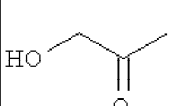
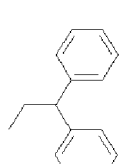
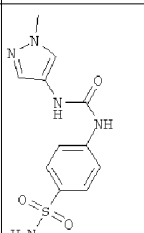
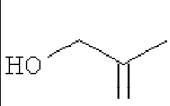
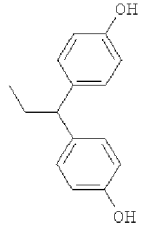
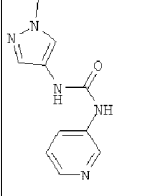
40

45

50

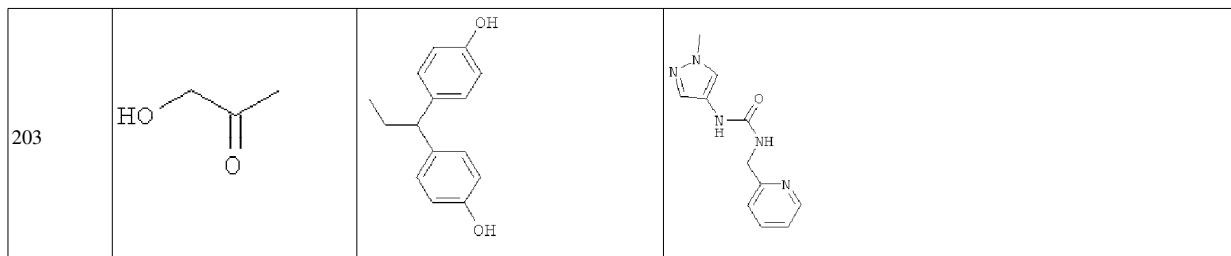
5	188			
10	189			
15	190			
20	191			
25	192			
30	193			
35	194			
40	195			
45				
50				

5

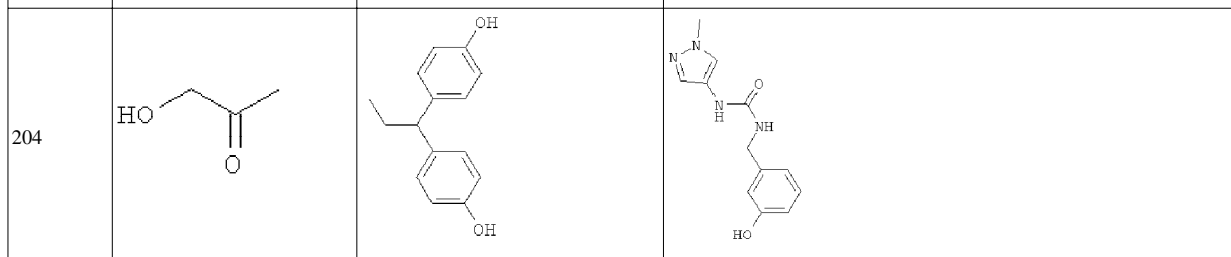
196			
197			
198			
199			
200			
201			
202			

50

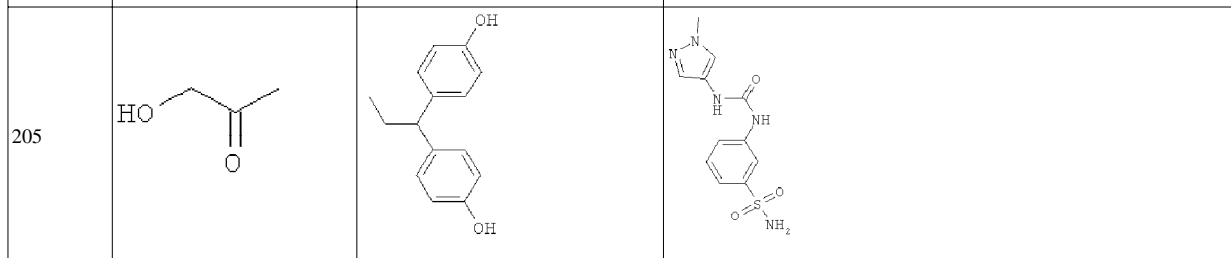
5



10

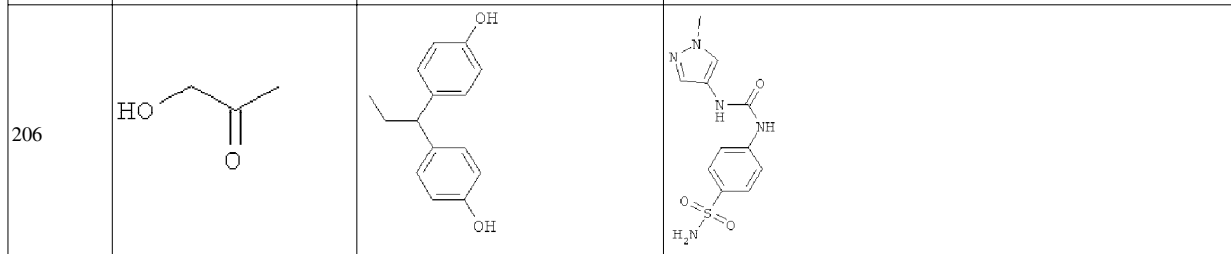


15

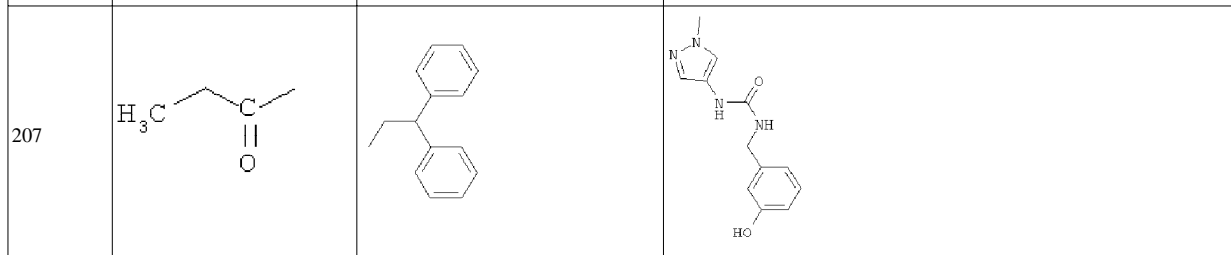


20

25

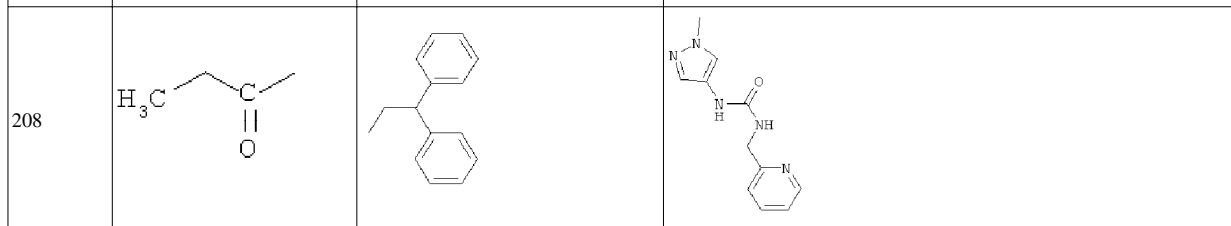


30

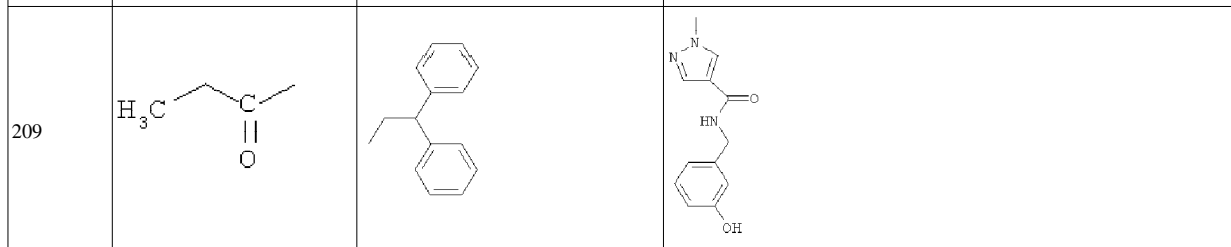


35

40

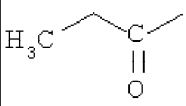
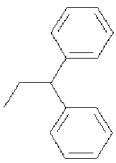
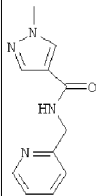
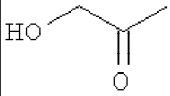
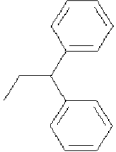
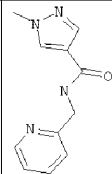
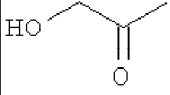
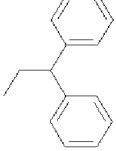
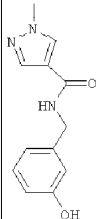
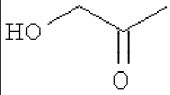
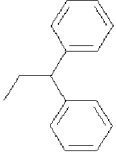
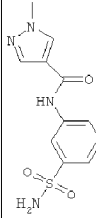
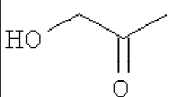
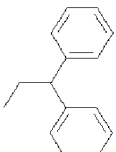
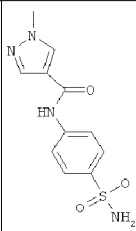
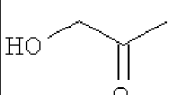
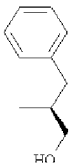
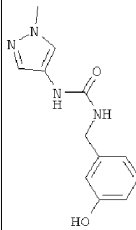
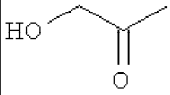
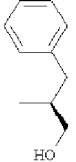
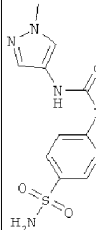
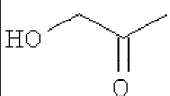
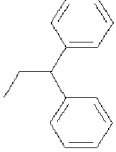
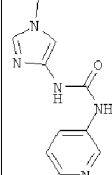


45

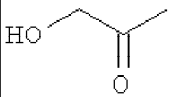
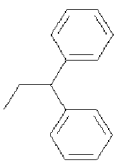
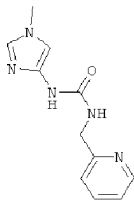
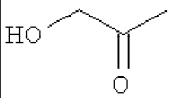
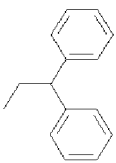
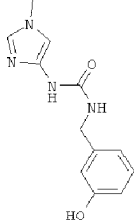
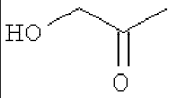
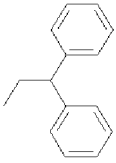
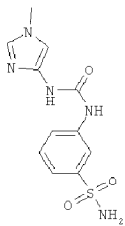
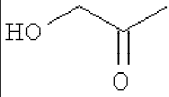
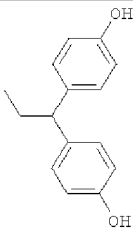
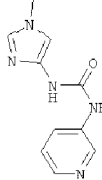
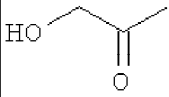
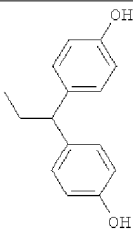
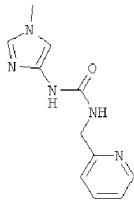
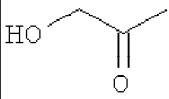
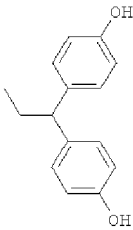
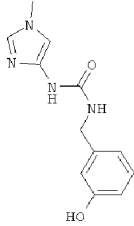
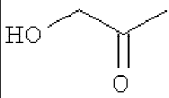
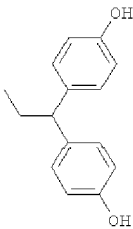
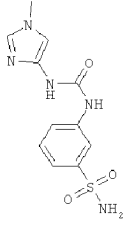


50

5

210			
211			
212			
213			
214			
215			
216			
217			

50

5	218			
10	219			
15	220			
20	221			
25	222			
30	223			
35	224			

50

5

10

15

20

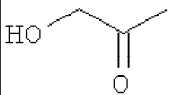
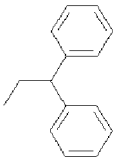
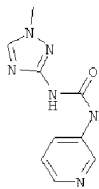
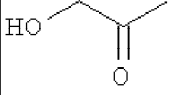
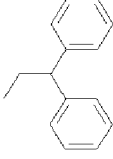
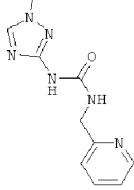
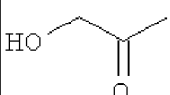
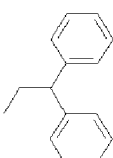
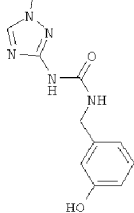
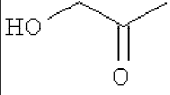
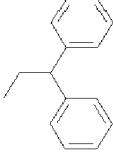
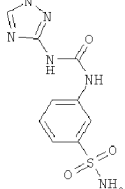
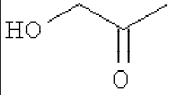
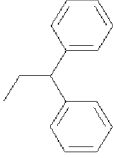
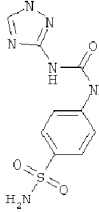
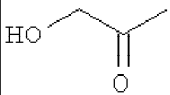
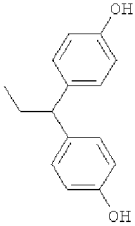
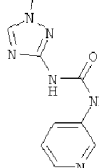
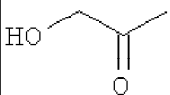
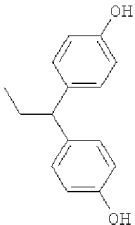
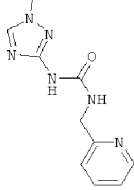
25

30

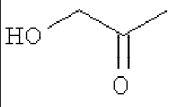
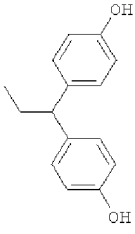
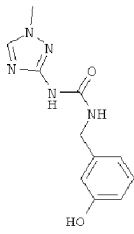
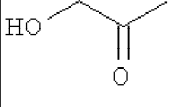
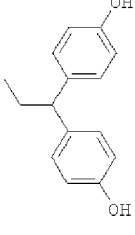
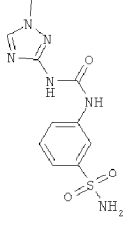
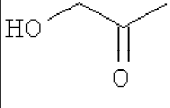
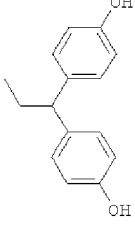
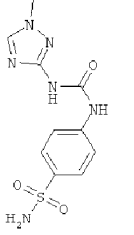
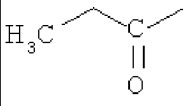
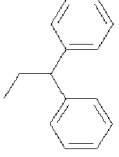
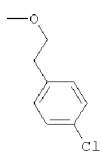
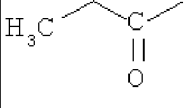
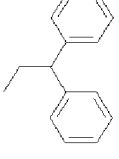
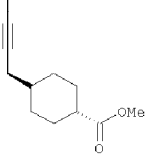
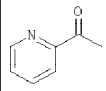
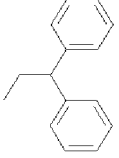
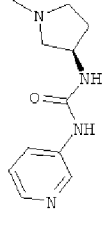
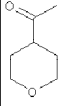
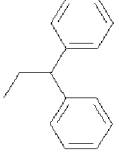
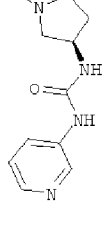
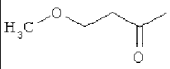
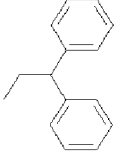
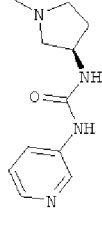
35

40

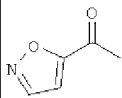
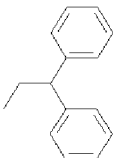
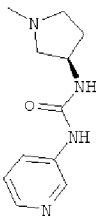
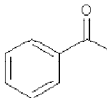
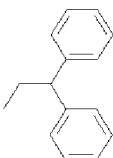
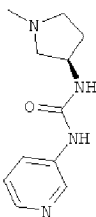
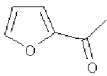
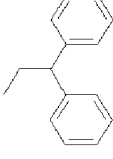
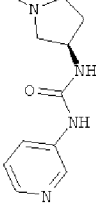
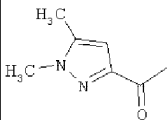
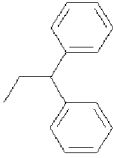
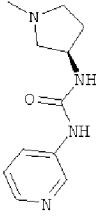
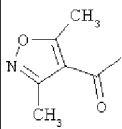
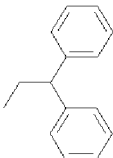
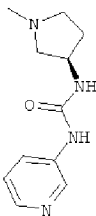
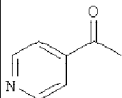
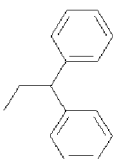
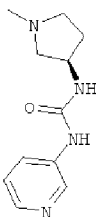
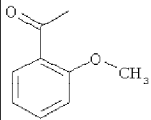
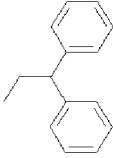
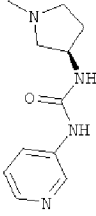
45

225			
226			
227			
228			
229			
230			
231			

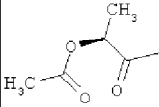
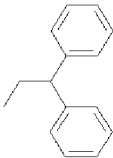
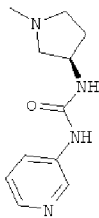
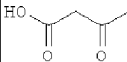
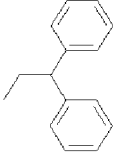
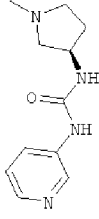
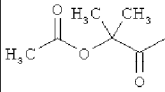
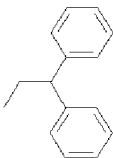
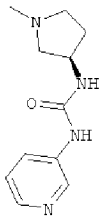
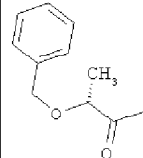
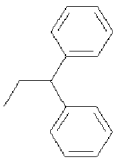
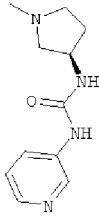
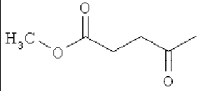
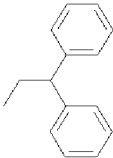
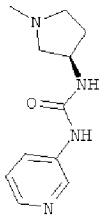
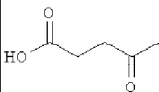
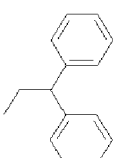
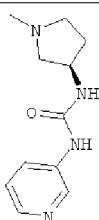
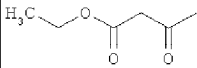
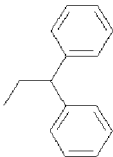
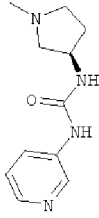
50

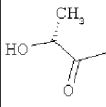
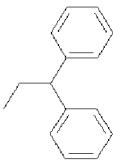
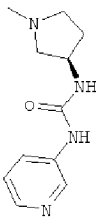
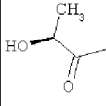
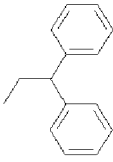
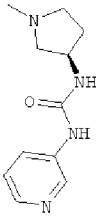
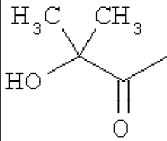
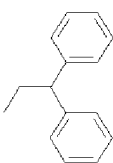
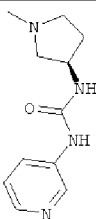
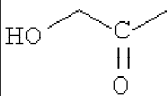
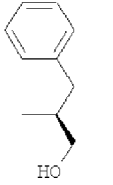
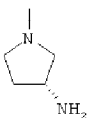
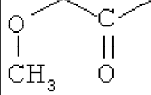
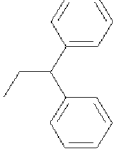
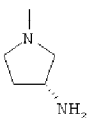
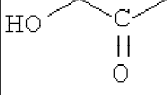
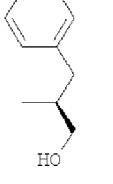
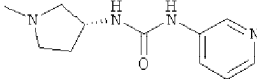
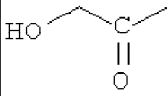
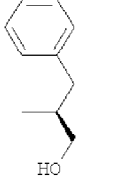
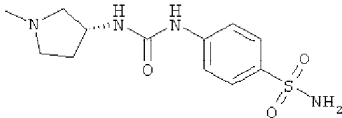
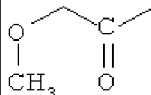
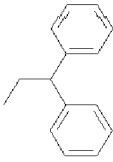
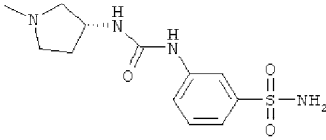
5	232			
10	233			
15	234			
20	235			
25	236			
30	237			
35	238			
40	239			

5

240			
241			
242			
243			
244			
245			
246			

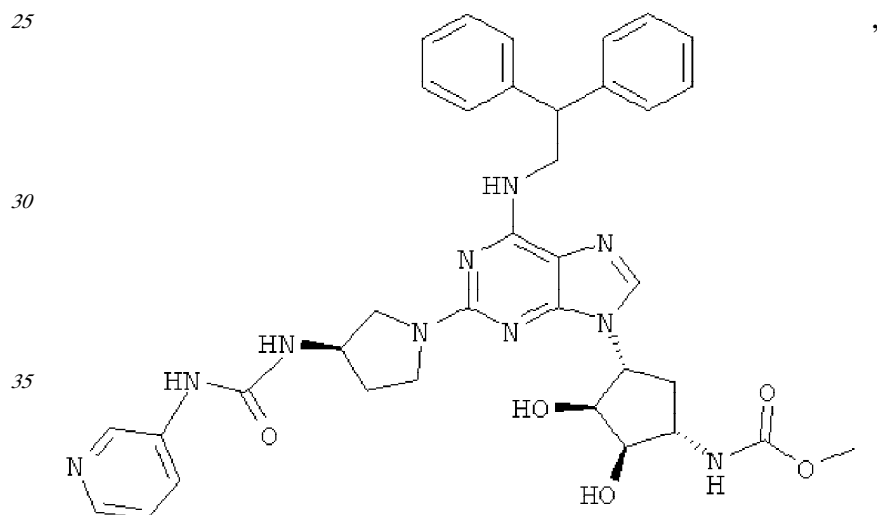
50

5	247			
10	248			
15	249			
20	250			
25	251			
30	252			
35	253			
40				
45				
50				

5	254			
10	255			
15	256			
20	257			
25	258			
30	259			
35	260			
40	261			
45				
50				

5 262			
10 263			
15 264			
20			

2. Соединение по п.1, которое представляет собой метиловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-пиридин-3-илуреидо)пирролидин-1-ил]пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)карбаминовой кислоты формулы



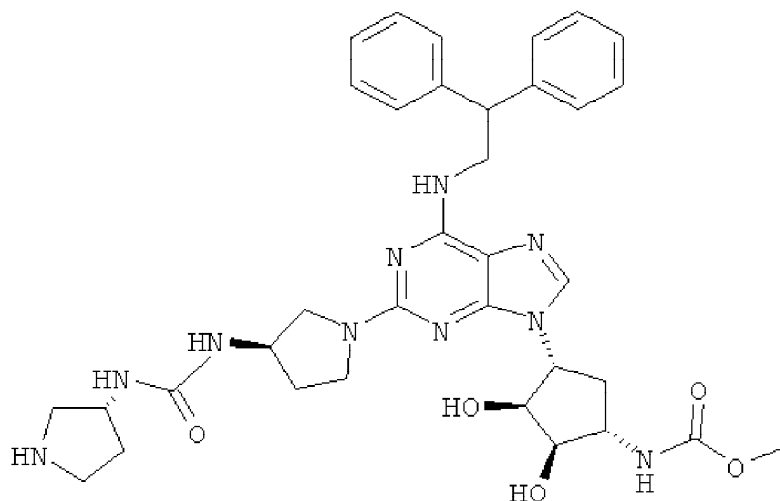
или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, которое представляет собой метиловый эфир ((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-((R)-3-пирролидин-3-илуреидо)пирролидин-1-ил]пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)карбаминовой кислоты формулы

5

10

15

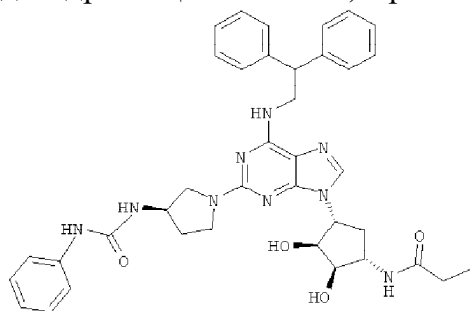


или его фармацевтически приемлемая соль.

20

4. Соединение по п.1, которое представляет собой N-((1S,2R,3S,4R)-4-{6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-[(R)-3-(3-фенилуреидо)пирролидин-1-ил]пурин-9-ил}-2,3-дигидроксициклопентил)-пропионамид формулы

25



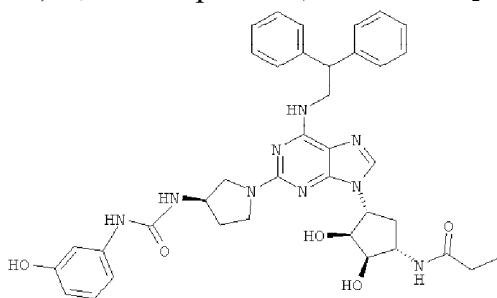
30

или его фармацевтически приемлемая соль.

5. Соединение по п.1, которое представляет собой N-[(1S,2R,3S,4R)-4-(6-(2,2-дифенилэтиламино)-2-{(R)-3-[3-(3-гидроксифенил)уреидо]пирролидин-1-ил}пурин-9-ил)-2,3-дигидрокси-циклопентил]пропионамид формулы

35

40



или его фармацевтически приемлемая соль.

45

6. Соединение по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве фармацевтического средства, обладающего агонистической активностью в отношении аденозинового рецептора A_{2A} .

50

7. Фармацевтическая композиция, обладающая агонистической активностью в отношении аденозинового рецептора A_{2A} , включающая в качестве активного ингредиента соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически приемлемую соль, вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

8. Применение соединения по любому из пп.1-5 или его фармацевтически

приемлемой соли для приготовления лекарственного средства, предназначенного для лечения воспалительного или обструктивного заболевания дыхательных путей.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50