



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21), (22) Заявка: 2006109474/04, 20.08.2004

(30) Конвенционный приоритет:
25.08.2003 US 60/497,875

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2007 Бюл. № 28

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
27.03.2006(86) Заявка РСТ:
US 2004/027133 (20.08.2004)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/021548 (10.03.2005)

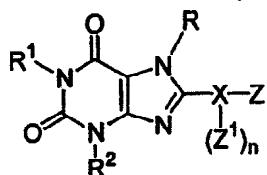
Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513

(71) Заявитель(и):
АДЕНОЗАЙН ТЕРАПЬЮТИКС, ЭлЭлСи (US)(72) Автор(ы):
ВАНГ Гоцюань (US),
РИГЕР Джейсон М. (US),
ТОМПСОН Роберт Д. (US)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ 8-ГЕТЕРОАРИЛКСАНТИНЫ

(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы I:



I

в которой R представляет водород, (C₁-C₅)алкил, галоген(C₁-C₈)алкил, (C₃-C₅)алкенил или (C₃-C₅)алкинил;

R¹ и R² представляют независимо водород, (C₁-C₈)алкил, (C₃-C₈)алкенил, (C₃-C₈)алкинил, (C₁-C₈)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₃-C₈)циклоалкил(C₁-C₈)алкил-, (C₄-C₁₀)гетероцикл, (C₄-C₁₀)гетероцикл(C₁-C₈)алкил-, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₈)алкил-, (C₅-C₁₀)гетероарил или (C₅-C₁₀)гетероарил(C₁-C₈)алкил-;

X представляет 5-10 членное гетероарильное кольцо, имеющее один атом азота и необязательно прерванное 1, 2 или 3 непероксидными окси (-O-), тио (-S-), сульфинильными (-SO-), сульфонильными (-S(O)₂-) или аминными -N(R⁹)- группами;

Z представляет -OR³, -SR³, галоген, -S(O)_m-NR⁴R⁵, -NR⁴R⁵ или (C₄-C₁₀)гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными

из галогена,

циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_1-C_8) алкила, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$; каждый Z^1 представляет независимо (C_1-C_8) алкил, (C_2-C_8) алкенил, (C_2-C_8) алкинил, $-OR^6$, $-SR^6$, галоген, $R^6O(C_1-C_8)$ алкил, $R^7R^8N(C_1-C_8)$ алкил, галоген (C_1-C_8) алкил, $-NR^7R^8$, $R^7R^8N(C_1-C_8)$ алкил, $-C(O)R^6$, $-COOR^6$ и $-C(O)NR^7R^8$;

R^3 представляет (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_8) алкенил, (C_3-C_8) алкинил, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_8) алкил-, (C_5-C_{10}) гетероарил, (C_5-C_{10}) гетероарил (C_1-C_8) алкил-, $-C(O)R^6$ или $-C(O)NR^7R^8$;

R^4 и R^5 представляют независимо водород, (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_8) алкенил, (C_3-C_8) алкинил, (C_1-C_8) алкокси, (C_3-C_8) циклоалкил, (C_3-C_8) циклоалкил (C_1-C_8) алкил-, (C_6-C_{18}) полициклоалкил, (C_6-C_{18}) полициклоалкил (C_1-C_8) алкил-, (C_3-C_{10}) гетероцикл, (C_3-C_{10}) гетероцикл (C_1-C_8) алкил-, $-NR^7R^8$, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_8) алкил-, (C_5-C_{10}) гетероарил, (C_5-C_{10}) гетероарил (C_1-C_8) алкил-, $-(C_2-C_4-Y)_q-(CH_2)_{2-4}-X^1$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$, $-C(O)NR^7R^8$ или $-S(O)_2-NR^7R^8$; или R^4 и R^5 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или частично ненасыщенное, моно-, бициклическое или ароматическое кольцо, имеющее 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов и необязательно содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из непероксидного окси ($-O-$), тио ($-S-$), сульфонила ($-SO-$), сульфонила ($-S(O)_2-$) и амина $-N(R^9)-$ в кольце, и где кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$;

X^1 представляет $-OR^6$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-NR^7R^8$; и Y представляет окси ($-O-$), тио ($-S-$), сульфинил ($-SO-$), сульфонил ($-S(O)_2-$) или амин $-N(R^9)-$;

где алкильная, алкенильная, циклоалкильная, алкинильная, арильная, гетероциклическая или гетероарильная группы из R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 групп необязательно замещены одним или более заместителями, выбранными независимо из галогена, циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$;

где R^6 представляет водород, (C_1-C_8) алкил, $R^aO(C_1-C_8)$ алкил, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкил, галоген (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_{10}) гетероцикл, (C_3-C_{10}) гетероцикл (C_1-C_8) алкил-, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_8) алкил, (C_4-C_{10}) гетероарил, (C_4-C_{10}) гетероарил (C_1-C_8) алкил-; где гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$;

где R^7 , R^8 и R^9 представляют независимо водород, (C_1-C_8) алкил, $R^aO(C_1-C_8)$ алкил, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкил, галоген (C_1-C_8) алкил, (C_3-C_{10}) гетероцикл, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_8) алкил-, (C_4-C_{10}) гетероарил, $-COOR^a$, $-C(O)R^a$ или $C(O)NR^bR^c$; где гетероцикл, гетероарил или арил необязательно замещены 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$; или R^7 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют насыщенное или частично

ненасыщенное, моно-, бициклическое- или ароматическое кольцо, имеющее 3, 4, 5, 6, 7 или 8 кольцевых атомов, необязательно кольцо, имеющее от 4 до восьми кольцевых атомов и необязательно содержащее 1, 2, 3 или 4 гетероатома, выбранных из непероксидного окси (-O-), тио (-S-), сульфонила (-SO-), сульфонила (-S(O)₂-) или амина -N(R⁹)-, в кольце;

R^a представляет водород или (C₁-C₆)алкил; R^b и R^c каждый независимо представляет водород, (C₁-C₆)алкил, (C₁-C₆)алкокси, (C₃-C₈)циклоалкил, (C₁-C₆)алкилтио, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₆)алкил-, гетероарил или гетероарил(C₁-C₆)алкил-; или R^b и R^c вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, азепинильное, diaзепинильное, морфолинильное или тиоморфолинильное кольцо; и

где n равно 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8; m равно 1 или 2; и q равно 1, 2, 3 или 4; или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R представляет водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, н-бутил, изобутил или галоген(C₁-C₄)алкил.

3. Соединение по п.1, где R представляет водород, метил, этил, -CH₂-CH₂-Cl, -CH₂-CH₂-Br или -CH₂-CH₂-CH₂-F.

4. Соединение по п.1, где R представляет водород.

5. Соединение по п.1 или п.2, где R¹ представляет водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₄)алкенил, (C₃-C₄)алкинил, фенил или фенил(C₁-C₄)алкил.

6. Соединение по п.1, где R¹ является (C₃-C₆)циклоалкил или (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-.

7. Соединение по п.1, где R¹ представляет циклопропил или циклопропилметил.

8. Соединение по п.1, где R¹ представляет водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, н-бутил, изобутил, фенил, фенетил, бензил или (метоксифенил)этил.

9. Соединение по п.1, где R¹ представляет этил, н-пропил или аллил.

10. Соединение по п.1, где R² представляет водород, (C₁-C₄)алкил, (C₃-C₄)алкенил, (C₃-C₄)алкинил, фенил, фенил(C₁-C₄)алкил или (метоксифенил)этил.

11. Соединение по п.1, где R² представляет (C₃-C₆)циклоалкил или (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-.

12. Соединение по п.1, где R² представляет циклопропил или циклопропилметил.

13. Соединение по п.1, где R² представляет водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, н-бутил, изобутил, фенил, фенетил или бензил.

14. Соединение по п.1, где R² представляет этил, н-пропил или аллил.

15. Соединение по п.1, 9 или 14, где Z

представляет -OH, -O(C₁-C₄)алкил, -O(C₆-C₁₀)арил, -O(C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил, -NR⁴R⁵, F, Cl, Br или I.

16. Соединение по п.1, где R⁴ представляет водород, (C₁-C₆)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, (C₃-C₆)циклоалкил(C₁-C₄)алкил-, (C₃-C₆)гетероцикл, (C₆-C₁₀)арил, (C₆-C₁₀)арил(C₁-C₄)алкил-, (C₅-C₆)гетероарил или (C₅-C₆)гетероарил(C₁-C₄)алкил-, -S(O)₂-NH₂, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶ или -C(O)NR⁶R⁷.

17. Соединение по п.1, где R⁴ представляет водород, (C₁-C₄)алкил, гидрокси(C₂-C₄)алкил, (C₃-C₆)циклоалкил, (C₆-C₁₀)арил, (C₇-C₁₀)аралкил, (C₅-C₆)гетероарил, -(CH₂-CH₂-O)_q(CH₂-CH₂)-OR^a, -(CH₂-CH₂-O)_q(CH₂-CH₂)-COOR^a, -(CH₂-CH₂-O)_q(CH₂-CH₂)-NR^aR^b, -NR⁷R⁸, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶ или -C(O)NR⁷R⁸.

18. Соединение по п.1, где R⁴ представляет водород, метил, этил, пропил, пентил, гидроксиэтил, гидроксипропил, этоксиэтил, диэтоксиэтил, метилбензил, аминометилбензил, метоксибензил, метоксифенетил, фурилметил, циклопропил, циклопропилметил, циклопентил, циклогексил, тиофенил, -C(O)R⁶, -CO₂R⁶ или -C(O)NHR⁷.

19. Соединение по п.1, где R⁴ представляет метил, этил, циклопропил,

циклопропилметил, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-C(O)NHR^7$.

20. Соединение по п.1, где R^5 представляет водород, (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-, (C_3-C_6) гетероцикл, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил-, (C_5-C_6) гетероарил, (C_5-C_6) гетероарил (C_1-C_4) алкил-, $-S(O)_2NH_2$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-C(O)NR^6R^7$.

21. Соединение по п.1, где R^5 представляет водород, (C_1-C_4) алкил, гидрокси (C_2-C_4) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_6-C_{10}) арил, (C_7-C_{10}) аралкил, (C_5-C_6) гетероарил, $-(CH_2-CH_2-O)_q(CH_2-CH_2)-OR^a$, $-(CH_2-CH_2-O)_q(CH_2-CH_2)-COOR^a$, $-(CH_2-CH_2-O)_q(CH_2-CH_2)-NR^aR^b$, $-NR^7R^8$, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-C(O)NR^7R^8$.

22. Соединение по п.1, где R^5 представляет водород, метил, этил, пропил, пентил, гидроксиэтил, гидроксипропил, этоксиэтил, диэтоксиэтил, метилбензил, аминометилбензил, метоксибензил, метоксифенетил, фурилметил, циклопентил, циклогексил, тиофенил, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-C(O)NHR^7$.

23. Соединение по п.1, где R^5 представляет метил, этил, циклопропил, циклопропилметил, $-C(O)R^6$, $-CO_2R^6$ или $-C(O)NHR^7$.

24. Соединение по п.1, где R^4 и R^5 , взятые вместе с азотом, к которому они присоединены, представляет пирролидинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, азепинильное, diaзепинильное, морфолинильное или тиоморфолинильное кольцо, каждое необязательно замещенное 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$.

25. Соединение по п.1, где R^6 представляет (C_1-C_6) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) циклоалкил (C_1-C_4) алкил-, (C_3-C_6) гетероцикл, (C_6-C_{10}) арил, (C_6-C_{10}) арил (C_1-C_4) алкил-, (C_5-C_6) гетероарил или (C_5-C_6) гетероарил (C_1-C_4) алкил-, каждый необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро,

(C_1-C_8) алкила, $-OR^a$, $-SR^a$, (C_6-C_{10}) арила, $-O(C_6-C_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $R^bR^cN(C_1-C_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-NR^bR^c$, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$.

26. Соединение по п.1, где R^6 представляет (C_6-C_{10}) арил, (C_5-C_6) гетероарил, каждый необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, (C_1-C_8) алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$.

27. Соединение по п.1, где R^6 представляет пиридил, необязательно замещенный F, Cl, Br, I, CF_3 , циано, нитро, $-COOR^a$ или $-CONHR^a$.

28. Соединение по п.1, где

R представляет водород, метил или этил;

R^1 и R^2 представляют независимо метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, циклопропил, циклопропилметил или н-бутил; и

X представляет 3-пиридил, замещенный в положении 6 заместителем Z, где Z представляет (C_4-C_{10}) гетероцикл или $-NR^4R^5$; где R^4 представляет метил, этил, циклопропил, циклопропилметил, и R^5 представляет $-C(O)R^6$, где R^6 представляет гетероарил, необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, галоген (C_1-C_8) алкила, $-C(O)R^a$, $-COOR^a$ и $-C(O)NR^bR^c$, и где R^a , R^b , и R^c представляют независимо водород, метил, этил, пропил, изопропил или циклопропил.

29. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 представляют независимо водород, (C_1-C_4) алкил, (C_3-C_4) алкенил, (C_3-C_4) алкинил, фенил или фенил (C_1-C_4) алкил.

30. Соединение по п.1, где R представляет водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, н-бутил, изобутил или галоген (C_1-C_4) алкил; и R^1 и R^2 представляют

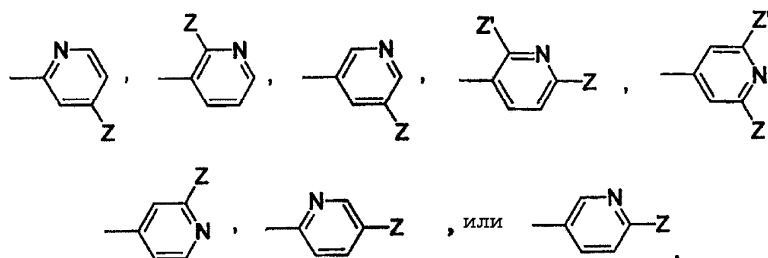
независимо водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, циклопропил, циклопропилметил, н-бутил, изобутил, фенил, фенетил или бензил.

31. Соединение по п.1, где R представляет водород, метил, этил, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ или $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{F}$; и R^1 и R^2 представляют независимо водород, метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, циклопропил, циклопропилметил или (метоксифенил)этил.

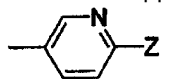
32. Соединение по п.1 или 29, где X представляет имидазолил, триазолил, триазилил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, изотиазолил, тиодиазолил, пирролил, пиразинил, татразолил, пиридинил, пиримидинил, индолил, изохинолил или хинолил, каждый необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, (C_1-C_8) алкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{COOR}^a$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

33. Соединение по п.1 или 29, где X представляет 2-пиридинил, 3-пиридинил или 4-пиридинил, каждый необязательно замещенный 1, 2 или 3 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, (C_1-C_8) алкила, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{COOR}^a$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

34. Соединение по п.33, где $-\text{X}(\text{Z}^1)_n-\text{Z}$ имеет формулу:



35. Соединение по п.34, где $-\text{X}(\text{Z}^1)_n-\text{Z}$ имеет формулу



36. Соединение по п.1, где Z представляет $-\text{OH}$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_4)$ алкил, $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$, (C_1-C_4) алкил, $-\text{NR}^4\text{R}^5$, F, Cl, Br или I, где R^4 и R^5 представляют независимо водород, (C_1-C_6) алкил,

(C_3-C_6) циклоалкил, (C_3-C_6) гетероцикл, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, $(\text{C}_7-\text{C}_{12})$ аралкил,

(C_5-C_6) гетероарил или (C_5-C_6) гетероарил (C_1-C_4) алкил-, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{NH}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$.

37. Соединение по п.1 или 29, где Z представляет $-\text{NR}^4\text{R}^5$.

38. Соединение по п.1, где R^4 и R^5 вместе с азотом, к которому они присоединены, образуют пирролидинильное, пиперидинильное, пиперазинильное, азепинильное, diazepинильное, морфолинильное или тиоморфолинильное кольцо, где кольцо необязательно замещено 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, $-\text{OR}^a$, $-\text{SR}^a$, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, $-\text{O}(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арила, гидрокси (C_1-C_8) алкила, $\text{R}^b\text{R}^c\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_8)$ алкила, галоген (C_1-C_8) алкила, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$, $-\text{COOR}^a$ и $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^b\text{R}^c$.

39. Соединение по п.1, где R^4 и R^5 представляют независимо водород, (C_1-C_4) алкил, гидрокси (C_2-C_4) алкил, (C_3-C_6) циклоалкил, $(\text{C}_6-\text{C}_{10})$ арил, $(\text{C}_7-\text{C}_{10})$ аралкил, (C_5-C_6) гетероарил, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{OR}^a$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{COOR}^a$, $-(\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O})_q(\text{CH}_2-\text{CH}_2)-\text{NR}^a\text{R}^b$, $-\text{NR}^7\text{R}^8$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^7\text{R}^8$.

40. Соединение по п.1, где R^4 и R^5 представляют независимо водород, метил, этил, пропил, пентил, гидроксиэтил, гидроксипропил, этоксиэтил, диэтоксиэтил, метилбензил, аминометилбензил, метоксибензил, метоксифенетил, фурилметил, циклопентил, циклогексил, тиофенил, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{CO}_2\text{R}^6$ или $-\text{C}(\text{O})\text{NHR}^7$.

41. Соединение по п.1, где R^6 представляет метил, метокси или пиридил, и R^7

представляет фенил, фторфенил или метоксифенил.

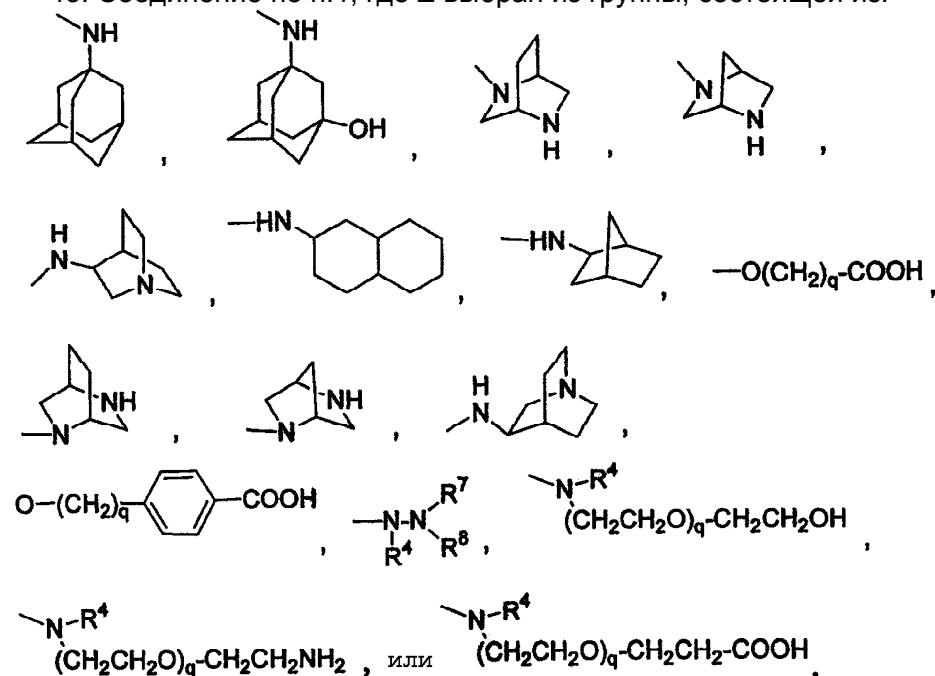
42. Соединение по п.1, где:

R представляет водород, метил или этил;

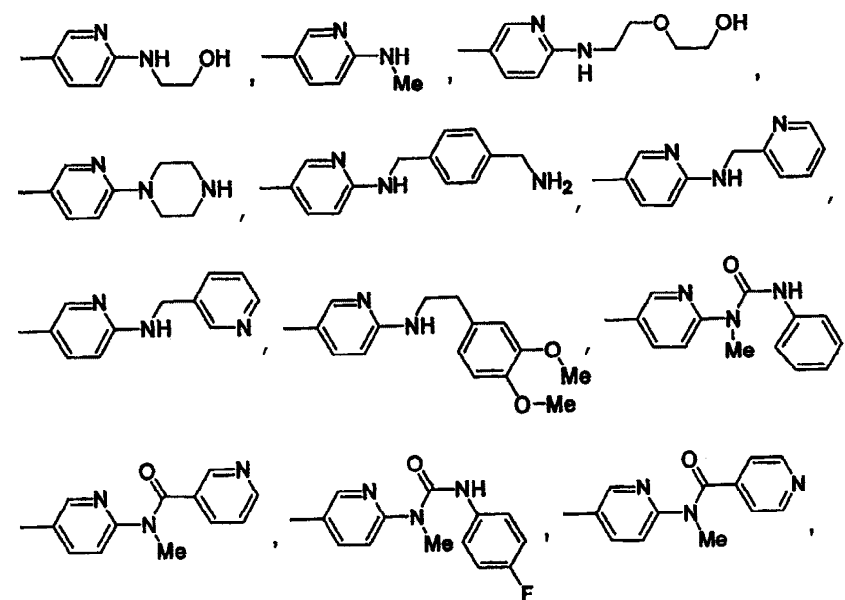
R¹ и R² представляют независимо метил, этил, аллил, пропаргил, изопропил, н-пропил, циклопропил, циклопропилметил, н-бутил, изобутил; и

Z представляет (C₄-C₁₀)гетероцикл, где гетероцикл необязательно замещен 1, 2, 3 или 4 заместителями, независимо выбранными из галогена, циано, нитро, -OR^a, -SR^a, (C₆-C₁₀)арила, -O(C₆-C₁₀)арила, гидроксид(C₁-C₈)алкила, R^bR^cN(C₁-C₈)алкила, галоген(C₁-C₈)алкила, -NR^bR^c, -C(O)R^a, -COOR^a и -C(O)NR^bR^c.

43. Соединение по п.1, где Z выбран из группы, состоящей из:

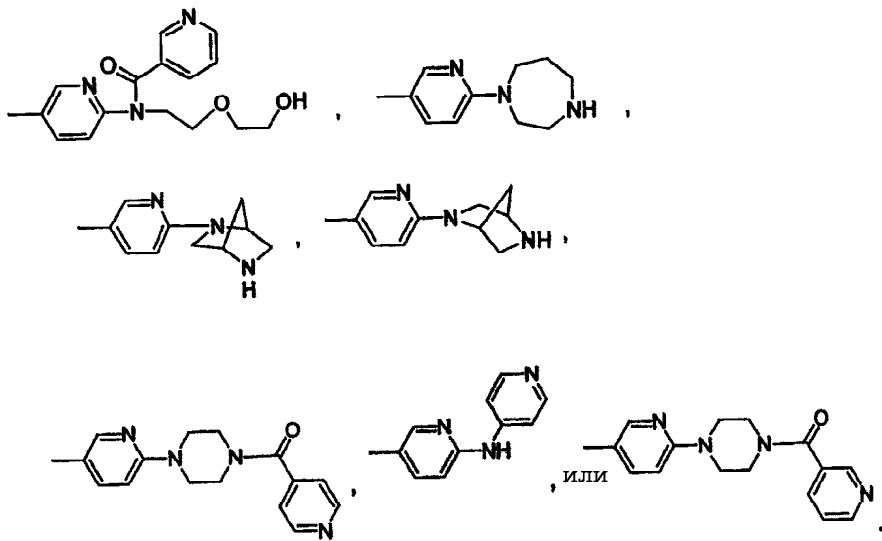


44. Соединение по п.1 или 29, где -X(Z¹)_n-Z выбран из группы, состоящей из:



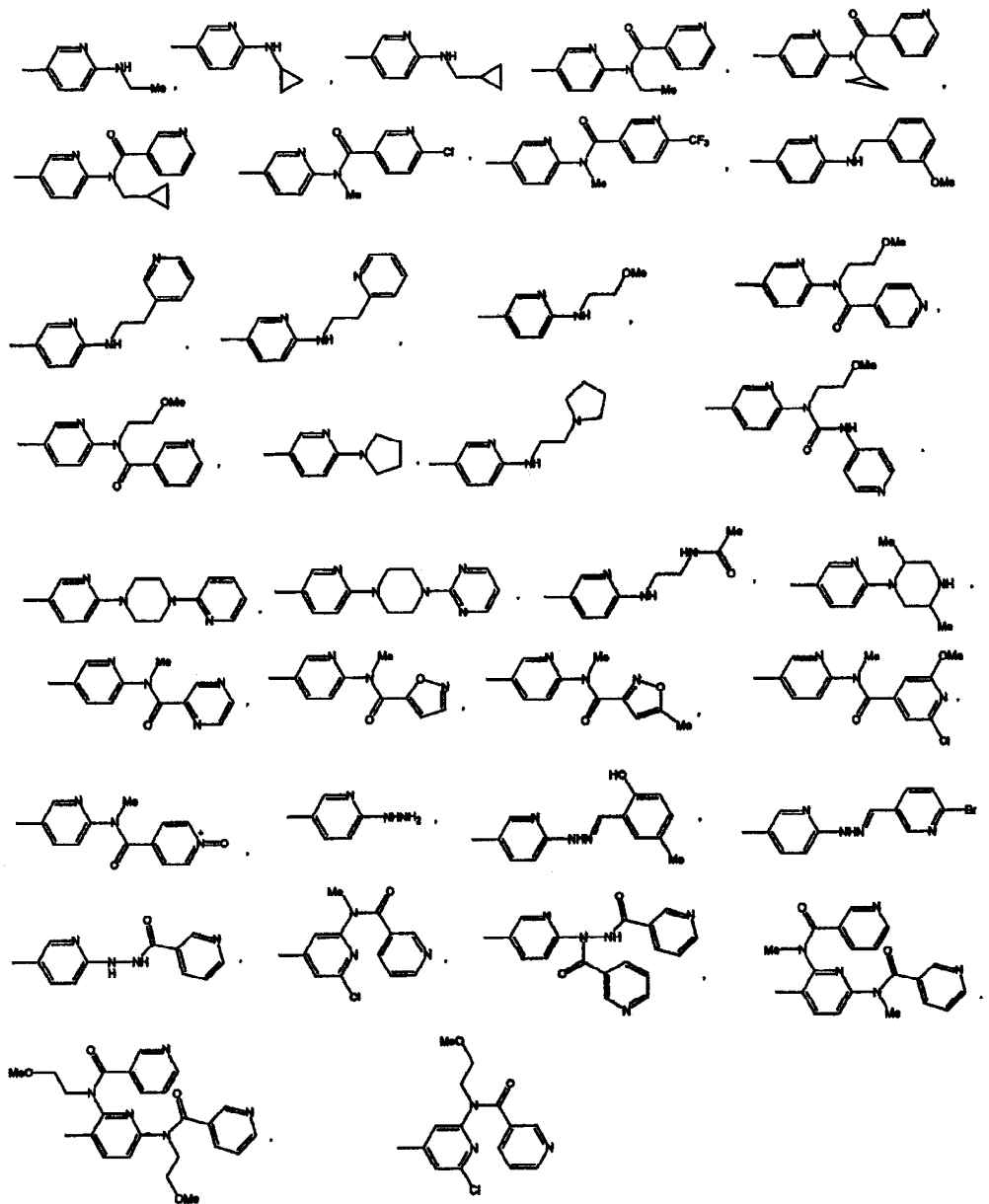
А
4
7
4
6
0
1
9
0
0
2
R
U

R
U
2
0
0
6
1
0
9
4
7
4
A



45. Соединение по п.1, где R¹ и R² представляют n-пропил; R представляет водород и n равно нулю.

46. Соединение по п.1, где -X(Z¹)_n-Z выбран из группы, состоящей из:



47. Соединение по п.1, которое представляет собой:

- 1,3-дипропил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантин;
 1,3-дипропил-8-(6-этиламино-3-пиридил)ксантин;
 1,3-дипропил-8-(6-(2-гидроксиэтил)амино-3-пиридил)ксантин;
 1,3-дипропил-8-[6-(4-ацетилпиперазинил)-3-пиридил]ксантин;
 1,3-дипропил-8-(6-пирролидинилпирид-3-ил)ксантин;
 1,3-дипропил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантин;
 1,3-дипропил-8-[6-(2-гидроксипропил)амино-3-пиридил]ксантин;
 1,3-дипропил-8-[6-(2,2-диметоксиэтил)амино-3-пиридил]ксантин;
 1,3-дипропил-8-[[6-(2-гидроксиэтокси)этиламино]-3-пиридил]ксантин и
 1,3-дипропил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантин;
 или их фармацевтически приемлемую соль.
48. Соединение по п. 1, которое представляет собой:
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилэтиламино]-3-пиридил]ксантин;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантин;
 8-[6-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)пиридин-3-ил]-1,3-дипропил-3,7-дигидропурин-
 2,6-дион;
 1,3-дипропил-8-(6-(2-ацетиламиноэтил)амино-3-пиридил)ксантин;
 1-(5-(1,3-диэтил-2,3,6,7-тетрагидро-2,6-диоксо-1H-пурин-8-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-
 метоксиэтил)-3-(пиридин-4-ил)мочевину;
 1,3-диметил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантин;
 1-пропаргил-3-метил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантин;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-(изоксазол-5-карбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантин;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(2-пиразинкарбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантин;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(изоксазол-5-карбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантин;
 1-циклопропил-3-пропил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантин и
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилциклопропилметиламино]-3-пиридил]ксантин;
 или их фармацевтически приемлемую соль.
49. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
 1,3-дипропил-8-[6-[4-метил(пергидро-1,4-дiazепин-1-ил)]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-(1-гидрокси-2-пропил)амино-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-морфолино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-диметиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-пиперазино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-(4-аминометилбензиламино)-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-циклопропиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-изоникотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина и
 1,3-дипропил-8-[6-(гексагидро-1,4-diazепин-1-ил)-3-пиридил]ксантина;
 или их фармацевтически приемлемых солей.
50. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
 1,3-дициклопропилметил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дициклопропилметил-8-[6-[N-никотиноилэтиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[2-пиридилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[3-пиридилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[3-метоксибензиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[2-(2-пиридил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[2-(1-пирролидинил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(5-метилизоксазол-3-ил-3-карбонил)метиламино]-3-пиридил]
 ксантина и
 1,3-диэтил-8-[6-[N-(6-хлорникотиноил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 или их фармацевтически приемлемых солей.
51. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из:
 1,3-дипропил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
 1-пропил-3-пропаргил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-этиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-(2-гидроксиэтил)амино-3-пиридил)ксантина;

- 1,3-дипропил-8-[6-(4-ацетилпиперазинил)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(бензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(1-пиперидинил)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-пирролидинилпирид-3-ил)ксантина;
1,3-дипропил-8-{6-[4-метил(пергидро-1,4-диазаепин-1-ил)]-3-пиридил}ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(4-метоксибензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(3-метилпиперидино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2-гидроксипропил)амино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2,2-диметоксиэтил)амино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(1-гидрокси-2-пропил)амино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-морфолино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-диметиламино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[[6-(2-гидроксиэтокси)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-пиперазино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2-гидрокси-2-фенилэтил)амино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(4-аминометилбензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-фениламино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-циклопропиламино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(6-пиридилметиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-(6-(4-метилпиперазино)-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(3-пиридилметиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2-метилбензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[2-(3,4-диметоксифенил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[(N-пропилкарбамоил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(3-пентиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2,2-дифенилэтиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[2-(1-этилпирролидинометиламино)]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(3-метоксибензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[(N-фенилкарбамоил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(фурфуриламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[2-(4-метоксифенил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2-метоксибензиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(пропиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(циклопентиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(циклогексиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-7-этил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-7-(3-фторпропил)-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-7-метил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-7-(2-бромэтил)-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(2-тиофенметиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-(4-метоксифенилкарбамоил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-(4-фторфенилкарбамоил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-изоникотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-метоксикарбонилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[N-фенилкарбамоил-N-(2-фенилкарбамоилоксиэтил)амино]-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[4-(N-фенилкарбамоил)]пиперазино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[4-(N-изоникотиноил)]пиперазино-3-пиридил]ксантина;
1-пропил-3-(4-метоксифенил)этил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
1-пропил-3-(метоксифенилэтил)-8-(6-пиперазино-3-пиридил)ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(4-пиридиламино)-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-[4-(N-никотиноил)]пиперазино-3-пиридил]ксантина;
1,3-дипропил-8-[6-(гексагидро-1,4-диазаепин-1-ил)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-(6-пиперазино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[(N-фенилкарбамоил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилэтиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилциклопропиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дициклопропилметил-8-(6-метиламинопиридин-3-ил)ксантина;
 1-пропаргил-3-метил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;
 8-[6-(2,5-диазабицикло[2.2.2]окт-2-ил)пиридин-3-ил]-1,3-дипропил-3,7-дигидропурин-
 2,6-дион;
 1,3-дициклопропилметил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дициклопропилметил-8-[6-[N-никотиноилэтиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диаллил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-(2-пиридилметиламино)-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-(3-пиридилметиламино)-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-(3-метоксибензиламино)-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[2-(3-пиридил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[2-(3-пиридил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[2-(2-пиридил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[2-(2-пиридил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-(6-пирролидинилпирид-3-ил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[2-(1-пирролидинил)этиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-(2-метоксиэтил)амино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(6-(2-ацетиламиноэтил)амино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-(6-бром-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[4-(2-пиридил)пиперазино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[4-(2-пиридил)пиперазино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-(транс-2,5-диметилпиперазино)-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[4-(2-пиримидинил)пиперазино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[4-(2-пиримидинил)пиперазино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-(6-(2-метоксиэтил)амино-3-пиридил)ксантина;
 1-пропаргил-3-метил-8-(6-бром-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноил-N-(2-метоксиэтил)амино]-3-пиридил]ксантина;
 1-пропаргил-3-метил-8-(6-(2-метоксиэтил)-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-изоникотиноил-N-(2-метоксиэтил)амино]-3-пиридил]ксантина;
 1-(5-(1,3-диэтил-2,3,6,7-тетрагидро-2,6-диоксо-1H-пурин-8-ил)пиридин-2-ил)-1-(2-
 метоксиэтил)-3-(пиридин-4-ил)мочевины;
 1,3-диметил-8-(6-бром-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диметил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-диметил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-никотиноил-N-(2-метоксиэтил)амино]-3-пиридил]ксантина;
 1-пропаргил-3-метил-8-[6-[N-никотиноил-N-(2-метоксиэтил)амино]-3-пиридил]ксантина;
 1-пропаргил-3-метил-8-(6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(2,6-дихлор-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(2,6-диметиламино-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-(2,6-ди(2-метоксиэтил)-3-пиридил)ксантина;
 1,3-дипропил-8-[2,6-ди[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[2,6-ди[N-никотиноил-N-метоксиэтил]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-(2-пиразинкарбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-диэтил-8-[6-[N-(изоксазол-5-карбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(2-пиразинкарбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(изоксазол-5-карбонил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;
 1,3-дипропил-8-[6-[N-(5-метилизоксазол-3-ил-3-карбонил)метиламино]-3-пиридил]

ксантина;

1,3-дипропил-8-[6-[N-(2-хлор-6-метоксипиридинил-4-карбонил), N-метиламино]-3-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-[6-[N-(Изоникотиноил N-оксида) N-метиламино]-3-пиридил]ксантина;

1-пропил-3-(4-метоксифенил)этил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-[N-(изоникотиноил N-оксида) N-метиламино]-3-пиридил]ксантина;

1,3-диаллил-8-(6-хлор-3-пиридил)ксантина;

1-пропил-3-(4-метоксифенил)этил-8-[6-(N-никотиноилметиламино)-3-пиридил]ксантина;

1-пропил-3-(4-метоксифенил)этил-8-[6-(N-(6-хлорникотиноил)метиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диаллил-8-[6-(N-никотиноилметиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диаллил-8-[6-(N-(6-хлорникотиноил)метиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-[6-(N-[6-(трифторметил)никотиноил]метиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-(2-гидрокси-5-метил)бензальдегидгидразоно]-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-(бромпиридин-3-карбальдегидгидразоно)-3-пиридил]ксантина;

1-циклопропил-3-этил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;

1-циклопропил-3-пропил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;

1-пропил-3-циклопропил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;

1-циклопропил-3-пропил-8-(6-(2-метоксиэтил)амино-3-пиридил)ксантина;

1-циклопропил-3-пропил-8-[6-[N-никотиноилметиламино]-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-(N-(6-хлорникотиноил)метиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-(2-хлор-6-метоксиэтиламино)-4-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-(2-хлор-6-метиламино)-4-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-[2-[N-никотиноил-N-(2-метоксиэтил)амино]-6-хлор-4-пиридил]ксантина;

1,3-дипропил-8-[2-[N-никотиноил-N-метиламино]-6-хлор-4-пиридил]ксантина;

1-циклопропил-3-пропил-8-[6-[N-(6-хлорникотиноил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;

1-этил-3-циклопропил-8-(6-метиламино-3-пиридил)ксантина;

1-этил-3-циклопропил-8-(6-(2-метоксиэтил)амино-3-пиридил)ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-гидразино-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-(циклопропиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-(циклопропилметиламино)-3-пиридил]ксантина;

N'-[5-(1,3-диэтил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пиридин-2-ил]гидразида;
N-[5-(1,3-диэтил-2,6-диоксо-2,3,6,7-тетрагидро-1H-пурин-8-ил)пиридин-2-ил]-N'-(пиридин-3-карбонил)гидразида;

1,3-диэтил-8-[6-(этиламино)-3-пиридил]ксантина;

1,3-диэтил-8-[6-[N-никотиноилциклопропилметиламино]-3-пиридил]ксантина и

1-циклопропилметил-3-этил-8-[6-[N-(6-хлорникотиноил)метиламино]-3-пиридил]ксантина;

или их фармацевтически приемлемых солей, необязательно в форме единственного стереоизомера или смеси стереоизомеров.

52. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) терапевтически эффективное количество соединения, по п.1, и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

53. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(а) терапевтически эффективное количество соединения, по п.51 и

(b) фармацевтически приемлемый эксципиент.

54. Терапевтический способ профилактики или лечения патологического состояния или симптома у млекопитающих, при котором вовлечена активность аденозиновых A_{2B} рецепторов и желателен антагонизм их действия, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1.

55. Способ лечения астмы, аллергии, аллергических заболеваний или аутоиммунных заболеваний, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1.

56. Способ лечения диарейных заболеваний, устойчивости к инсулину, диабета, рака, ишемических/реперфузионных повреждений, диабетической ретинопатии или ретинопатии, вызванной гипербарическим кислородом, включающий введение млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения по п.1. или его

фармацевтически приемлемой соли.

57. Терапевтический способ профилактики или лечения патологического состояния или симптома у млекопитающих, при котором вовлечена активность аденозиновых A_{2B} рецепторов и желателен антагонизм их действия, включающий введение млекопитающему эффективного количества соединения по п.1.

58. Соединение по п.1 для применения в медицинской терапии.

59. Применение соединения по п.1 для производства медикаментов полезных для лечения заболеваний у млекопитающих, таких как человек.

A 4 7 4 6 0 1 9 0 0 2 RU

RU 2 0 0 6 1 0 9 4 7 4 A