

Заявка на данное изобретение претендует на положительный результат предварительной заявки на патент США № 60/574805, поданной 26 мая 2004 г., и предварительной заявки на патент США № 60/588263, поданной 15 июля 2004 г., описание каждой из которых полностью включено сюда в качестве ссылки.

1. Область, к которой относится изобретение

Изобретение относится к пуриновым производным, композициям, включающим эффективное количество пуринового производного, и к способам снижения скорости метаболизма у животного, защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии или лечения или профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, неврологического расстройства, ишемического состояния, реперфузионного повреждения, ожирения, дегенеративного неврологического заболевания или сахарного диабета, включающим введение эффективного количества пуринового производного нуждающемуся в нем животному.

2. Описание предшествующего уровня техники

Аденозин представляет собой естественно встречающийся пуриновый нуклеозид, который является убиквитарным в типах клеток млекопитающих. Аденозин взаимодействует с A₁, A₂ (далее подразделяемые на A_{2A} и A_{2B}) и A₃ рецепторами клеточной поверхности, которые модулируют важные физиологические процессы.

Считают, что подтипы A₁ и A_{2A} рецепторов играют комплементарную роль в регуляции аденозином снабжения клетки энергией. Аденозин, который представляет собой продукт метаболизма АТФ, дифундирует из клетки и местно активирует A₁ рецептор для уменьшения потребности в кислороде или активирует A_{2A} рецептор для увеличения снабжения кислородом, восстанавливая посредством этого баланс поступления и потребности в энергии внутри ткани. Комбинированное действие A₁ и A_{2A} подтипов увеличивает количество доступного кислорода в ткань и защищает клетки против повреждения, вызванного кратковременным дисбалансом кислорода. Одной из важных функций эндогенного аденозина является предотвращение повреждения ткани во время таких травм, как гипоксия, ишемическое состояние, гипотония и судорожная активность.

Кроме того, модуляция A₁ рецепторов замедляет скорость проведения в атриовентрикулярном узле сердца, что приводит к нормализации сердечного ритма при суправентрикулярных тахикардиях и регуляции желудочкового ритма во время мерцательной аритмии и, кроме того, модуляция A_{2A} рецепторов также регулирует расширение коронарных сосудов.

Аденозин также представляет собой нейромодулятор, который модулирует молекулярные механизмы, лежащие в основе многих аспектов физиологической функции мозга опосредованием центральных ингибирующих эффектов. Увеличение высвобождения нейромедиаторов следует за такими травмами, как гипоксия, ишемия и судороги. Нейромедиаторы, в конечном счете, ответственны за первую дегенерацию и гибель нейронов, которые могут вызвать повреждение или гибель мозга. Считают, что аденозин представляет собой эндогенное противосудорожное средство, которое ингибитирует высвобождение глутамина из возбуждающих нейронов и залповую импульсацию нейронов. Поэтому агонисты аденозина можно применять в качестве средств против эпилепсии.

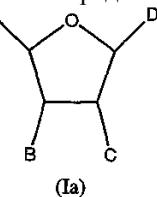
Аденозин играет важную роль в качестве кардиопротективного средства. Уровни эндогенного аденозина увеличиваются в ответ на ишемию и гипоксию и защищают сердечную ткань во время и после травмы (предварительное кондиционирование). Таким образом, агонисты аденозина можно применять в качестве кардиопротективных средств.

Было описано получение и применение ряда агонистов A₁ рецепторов (Moos et al., J. Med. Chem. 28: 1383-1384 (1985); Thompson et al., J. Med. Chem. 34: 3388-3390 (1991); Vittori et al., J. Med. Chem. 43: 250-260 (2000); Roelen. et al., J. Med. Chem. 39: 1463-1471 (1996); van der Wenden et al., J. Med. Chem. 41: 102-108 (1998); Dalpiaz et al., Pharm. Res. 18: 531-536 (2001), Eeakers et al., J. Med. Chem. 46, 1492-1503 (2003); патент США 5589467, выданный Lau et al.; патент США 5789416, выданный Lum et al.; и C.E. Muller, Current Medicinal Chemistry, 2000, 7, 1269-1288). Сложные эфиры нуклеозид-5'-нитрата описаны в документе Lichtenhaller et al., Synthesis, 199-201 (1974) и в патенте США № 3832341, выданном Duchinsky et al.

Указание любой ссылки в разделе 2 настоящего описания не предполагает, что эта ссылка представляет собой уровень техники, предшествующий изобретению.

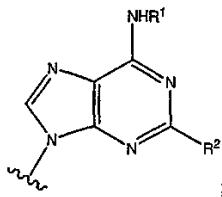
3. Краткое описание сущности изобретения

В одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Ia)



и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой -CH₂OSO₂NH₂;

В и С представляют собой -ОН;
D представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил или $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил;

R^2 представляет собой -галоид, -CN, -NHR⁸, -OR⁸, -SR⁸, -NHC(O)OR⁸, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)NHR⁸, -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁸, -NHNHC(O)NHR⁸ или -NH-N=C(R⁶)R⁷;

R^4 представляет собой -H, $-C_1-C_{15}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

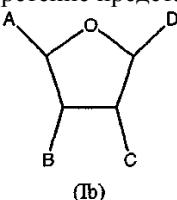
R^6 представляет собой $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(3-7$ -членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n-(8-12$ -членный бициклический гетероцикл), -фенилен- $(CH_2)_nCOOH$ или -фенилен- $(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ -алкил);

R⁷ представляет собой -H, -C₁-C₁₀-алкил, -арил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл) или -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл);

R^8 представляет собой $-C_1-C_{15}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n-(3\text{-}7\text{-членный моноциклический гетероцикл})$, $-(CH_2)_n-(8\text{-}12\text{-членный бициклический гетероцикл})$, $-(CH_2)_n-(C_3\text{-}C_8\text{-моноциклический циклоалкил})$, $-(CH_2)_n-(C_3\text{-}C_8\text{-моноциклический циклоалкенил})$, $-(CH_2)_n-(C_8\text{-}C_{12}\text{-бициклический циклоалкил})$, $-(CH_2)_n-(C_8\text{-}C_{12}\text{-бициклический циклоалкенил})$, $-C\equiv C-(C_1\text{-}C_{10}\text{-алкил})$ или $-C\equiv C\text{-арил}$ и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 1 до 5.

В другом варианте осуществления изобретение представляет соединение, имеющие формулу (Ib)

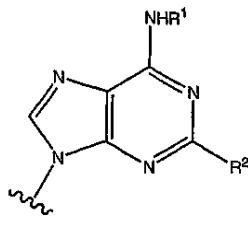


и их фармацевтически приемлемые соли,

где А представляет собой $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$;

В и С представляют собой -ОН;

D представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, $-aryl$, 3-7-членный моноциклический гетероциклик, 8-12-членный бициклический гетероциклик, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил) или $-(CH_2)_n-$

арил;

R^2 представляет собой $-CN$, $-NHR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$ или $-NH-N=C(R^6)R^7$;

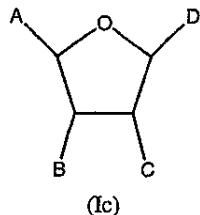
R^4 представляет собой $-C_1-C_{15}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

R^6 представляет собой $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), -фенилен- $(CH_2)_nCOOH$ или -фенилен- $(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ -алкил);

R^7 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил) или $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил) и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 1 до 5.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Ic)

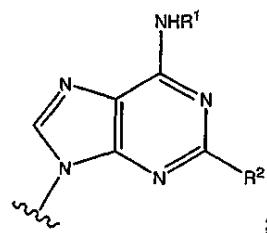


и их фармацевтически приемлемые соли,

где A представляет собой $-CH_2NHR^5$;

B и C представляют собой $-OH$;

D представляет собой



A и B представляют собой транс- в отношении друг к другу;

B и C представляют собой цис- в отношении друг к другу;

C и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, 3-7-членный моноциклический гетероцикл, 8-12-членный бициклический гетероцикл, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил, $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил) или $-(CH_2)_n$ -арил;

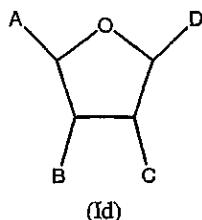
R^2 представляет собой $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$ или $-NHNHC(O)OR^4$;

R^4 представляет собой $-C_1-C_{15}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

R^5 представляет собой $-C(O)O(C_1-C_{10}$ -алкил), $-C(O)NH(C_1-C_{10}$ -алкил), $-C(O)N(C_1-C_{10}$ -алкил)₂, $-C(O)NH$ -арил, $-CH(NH_2)NH_2$ или $-CH(NH_2)NH(C_1-C_{10}$ -алкил); и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 1 до 5.

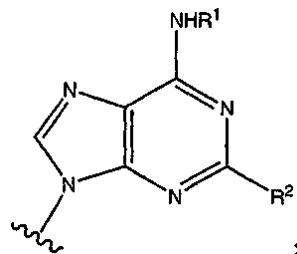
В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Id)



и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой $-R^3$;

В и С представляют собой $-OH$;

Д представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и Д представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, 3-7-членный моноциклический гетероцикл, 8-12-членный бициклический гетероцикл, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил) или $-(CH_2)_n$ -арил;

R^2 представляет собой $-H$, -галоген, $-CN$, $-NHR^4$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ или $-NH-N=C(R^6)R^7$;

R^3 представляет собой $-CH_2ONO$ или $-CH_2OSO_3H$;

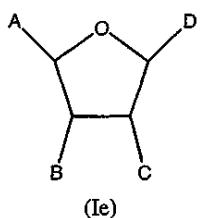
R^4 представляет собой $-C_1-C_{15}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил), $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

R^6 представляет собой C_1-C_{10} -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), фенилен- $(CH_2)_nCOOH$ или -фенилен- $(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ -алкил);

R^7 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, -арил, $-(CH_2)_n$ -арил, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл) или $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл) и

каждый n представляет собой целое число в диапазоне от 1 до 5.

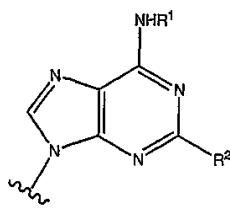
В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Ie)



и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой $-CH_2R^3$;

В и С представляют собой $-OH$;

Д представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R¹ представляет собой 3-7-членный моноциклический гетероцикл, 8-12-членный бициклический гетероцикл, -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил, C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил, -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил, -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил, -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил) или -(CH₂)_n-арил;

R² представляет собой -галоген, -CN, -NHR⁴, -OR⁴, -SR⁴, -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴, -NHC(O)NHR⁴, -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴, -NHNHC(O)NHR⁴ или -NH-N=C(R⁶)R⁷;

R³ представляет собой -OSO₂NH(C₁-C₁₀-алкил), -OSO₂N(C₁-C₁₀-алкил)₂ или -OSO₂NH-арил, где каждый C₁-C₁₀-алкил является независимым;

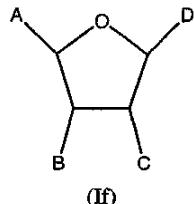
R⁴ представляет собой -C₁-C₁₅-алкил, -арил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -C≡C-(C₁-C₁₀-алкил) или -C≡C=арил;

R⁶ представляет собой C₁-C₁₀-алкил, -арил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), фенилен-(CH₂)_nCOOH или -фенилен-(CH₂)_nCOO-(C₁-C₁₀-алкил);

R⁷ представляет собой -H, -C₁-C₁₀-алкил, -арил, -(CH₂)_n-арил, -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл) или -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл) и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 1 до 5.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (If)

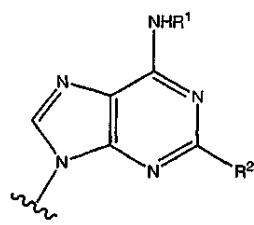


и их фармацевтически приемлемые соли,

где А представляет собой -CH₂ONO₂;

В и С представляют собой -OH;

Д представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

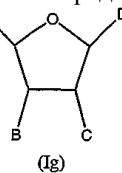
В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

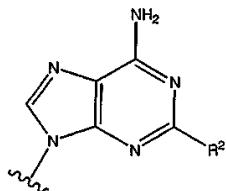
R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил и

R² представляет собой -H или -галоген.

В другом варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Ig)

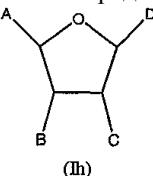


и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$;
В и С представляют собой $-\text{OH}$;
D представляет собой

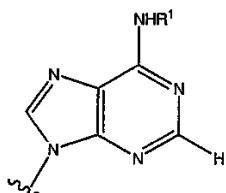


А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;
В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;
С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу; и
 R^2 представляет собой $-\text{H}$ или $-\text{галоген}$.

В другом варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (Ih)

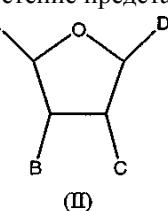


и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$;
В и С представляют собой $-\text{OH}$;
D представляет собой

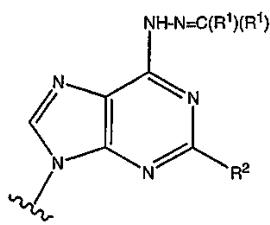


А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;
В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу; и
С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу и
 R^1 представляет собой циклопент-1-ол-2-ил или циклопент-1-ол-3-ил.

В другом варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (II)



и их фармацевтически приемлемые соли,
где А представляет собой $-\text{CH}_2\text{OH}$;
В и С представляют собой $-\text{OH}$;
D представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

каждая R¹ представляет собой независимо -H, -C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_m-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_m-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил) или -(CH₂)_m-арил; или обе R¹ группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил, -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил, -C₃-C₈-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил;

R² представляет собой -OR⁴, -SR⁴, -NHNHC(O)R³, -NHNHC(O)NHR³, -NHNHC(O)OR⁴ или -NH-N=C(R⁵)R⁶;

R³ представляет собой -H, C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-арил, -O-(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -O-(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -C≡C-(C₁-C₁₀-алкил) или -C≡C-арил;

R⁴ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-арил или -C≡C-арил;

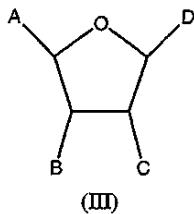
каждая из групп R⁵ и R⁶ независимо представляет собой -H, -C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-арил, -фенилен-(CH₂)_nCOOH или -фенилен-(CH₂)_nCOO-(C₁-C₁₀-алкил) или R⁵ и R⁶ вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют C₃-C₈-моноциклический циклоалкил или C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил;

R⁷ представляет собой -H, -C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил), -(CH₂)_n-арил, -C≡C-(C₁-C₁₀-алкил) или -C≡C-арил;

т представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3 и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 0 до 5.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (III)

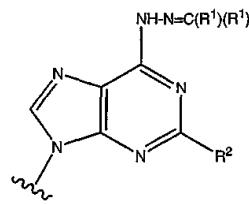


и их фармацевтически приемлемые соли,

где А представляет собой -CH₂R³;

В и С представляют собой -OH;

D представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

каждая группа R¹ представляет собой независимо -H, -C₁-C₁₀-алкил, -(CH₂)_m-(3-7-членный моноциклический гетероцикл), -(CH₂)_m-(8-12-членный бициклический гетероцикл), -(CH₂)_m-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_m-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил), -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил), -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил) или -(CH₂)_m-арил или две R¹ группы вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил, -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил, -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-

бициклический циклоалкенил;

R^2 представляет собой $-H$, $-CN$, $-галоген$, $-N(R^4)_2$, $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$, $-NHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)NHR^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ или $-NH-N=C(R^6)R^7$;

R^3 представляет собой $-ONO_2$, $-ONO$, $-OSO_3H$, $-OSO_2NH_2$, $-OSO_2NH(C_1-C_{10}-алкил)$, $-OSO_2N(C_1-C_{10}-алкил)_2$, $-OSO_2NH-арил$ или $-N(R^5)_2$;

каждая группа R^4 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_{10}-алкил$, $-(CH_2)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-арил$, $-C(O)O(C_1-C_{10}-алкил)$, $-C(O)NH(C_1-C_{10}-алкил)$, $-C(O)N(C_1-C_{10}-алкил)_2$, $-C(O)NH-арил$, $-C(O)N(C_1-C_{10}-алкил)_2$, $-CH(NH_2)NH_2$ или $-CH(NH_2)NH(C_1-C_{10}-алкил)$;

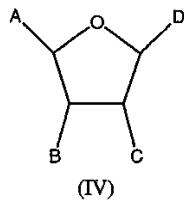
каждая из групп R^5 независимо представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}-алкил$, $-(CH_2)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил)$ или $-(CH_2)_n-арил$;

каждая из групп R^6 или R^7 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_{10}-алкил$, $-(CH_2)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-арил$, $-фенилен-(CH_2)_nCOOH$ или $-фенилен-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}-алкил)$ или R^6 и R^7 , вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-C_3-C_8-моноциклический циклоалкил$, $-C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил$ или $C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил$;

m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3 и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 0 до 5.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (IV)

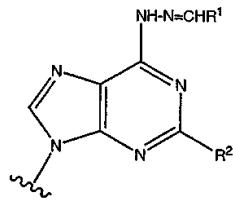


и их фармацевтически приемлемые соли,

где A представляет собой $-CH_2OH$;

B и C представляют собой $-OH$;

D представляет собой



A и B представляют собой транс- в отношении друг к другу;

B и C представляют собой цис- в отношении друг к другу;

C и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-C_3-C_8-моноциклический циклоалкил$ или $-C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил$;

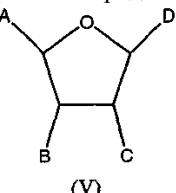
R^2 представляет собой $-H$, $-галоген$, $-CN$, $-OR^3$, $-SR^3$, $-N(R^3)_2$, $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^3$ или $-NH-N=C(R^4)R^5$;

каждая группа R^3 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_{10}-алкил$, $-(CH_2)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-арил$, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}-алкил)$ или $-C\equiv C-арил$;

каждая из групп R^4 и R^5 независимо представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}-алкил$, $-(CH_2)_n-(3-7-членный моноциклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(8-12-членный бициклический гетероцикл)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкил)$, $-(CH_2)_n-(C_8-C_{12}-бициклический циклоалкенил)$, $-(CH_2)_n-арил$, $-фенилен-(CH_2)_nCOOH$ или $-фенилен-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}-алкил)$ или R^4 и R^5 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $C_3-C_8-моноциклический циклоалкил$, $C_3-C_8-моноциклический циклоалкенил$.

нил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил или C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил и каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 0 до 5.

В другом варианте осуществления изобретение представляет соединения, имеющие формулу (V)

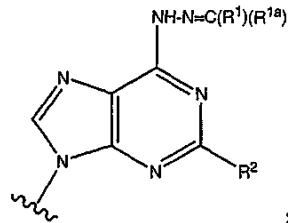


и их фармацевтически приемлемые соли,

где А представляет собой $-CH_2OH$;

В и С представляют собой $-OH$;

Д представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и Д представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой $-C_1-C_{10}$ -алкил, $-(CH_2)_m$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_m$ -(8-12-членный бициклический гетероциклик), $-(CH_2)_m$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_m$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_m$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил) или $-(CH_2)_n$ -арил; или группы R^1 и R^{1a} вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил или $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил;

R^{1a} представляет собой $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил;

R^2 представляет собой $-OR^4$, $-SR^4$, $-NHNHC(O)R^3$, $-NHNHC(O)NHR^3$, $-NHNHC(O)OR^3$ или $-NH-N=C(R^5)R^6$;

R^3 представляет собой $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -арил, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

R^4 представляет собой $-C_1-C_{10}$ -алкил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -арил, $-C\equiv C-(C_1-C_{10}$ -алкил) или $-C\equiv C$ -арил;

каждая из групп R^5 и R^6 представляет собой независимо $-H$, $-C_1-C_{10}$ -алкил, $-(CH_2)_n$ -(3-7-членный моноциклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(8-12-членный бициклический гетероцикл), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил), $-(CH_2)_n$ -(C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил), $-(CH_2)_n$ -арил, $-C\equiv C-(CH_2)_nCOOH$ или $-C\equiv C-(CH_2)_nCOO-(C_1-C_{10}$ -алкил) или R^5 и R^6 вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкил, $-C_3-C_8$ -моноциклический циклоалкенил, $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкил или $-C_8-C_{12}$ -бициклический циклоалкенил;

m представляет собой целое число в диапазоне от 0 до 3 и

каждый n представляет собой независимо целое число в диапазоне от 0 до 5.

Соединение формул (Ia)-(Ih), (II)-(IV) или (V) или его фармацевтически приемлемая соль («пуриновое производное») можно применять для:

(i) лечения или профилактики сердечно-сосудистого заболевания, неврологического расстройства, ишемического состояния, реперфузионного повреждения, ожирения, гипотрофического заболевания или сахарного диабета (причем каждое представляет собой «состояние»);

(ii) уменьшения скорости метаболизма у млекопитающего или

(iii) защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

Изобретение также представляет композицию, включающую эффективное количество пуринового производного и физиологически приемлемый носитель или наполнитель. Композиции можно применять для:

- (i) лечения или профилактики состояния;
- (ii) уменьшения скорости метаболизма у животного или
- (iii) защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

Изобретение, кроме того, представляет способы для:

- (i) лечения или профилактики состояния;
- (ii) уменьшения скорости метаболизма у животного или
- (iii) защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного нуждающемуся в нем животному.

Детали изобретения изложены в представленном ниже описании. Другие признаки, цели и преимущества изобретения станут очевидными из описания и формулы изобретения. Все патенты, патентные заявки и публикации, приведенные в этом описании, включены в качестве ссылки.

4. Краткое описание чертежей

На фиг. 1 показан эффект соединения 17 на вызванную липополисахаридом продукцию TNF и MIP у самцов мышей BALB/c. Не заштрихованные столбцы представляют LPS (липополисахарид), введенный внутрибрюшинно, в дозе 1 мг/кг, а заштрихованные столбцы представляют соединение 17, введенное перорально, в дозе 0,03 мг/кг, с последующим внутрибрюшинным введением LPS через 30 мин в дозе 1 мг/кг. Уровни TNF и MIP измеряли через 90 мин после введения LPS.

На фиг. 2 показан эффект соединения 17 при исследованиях выживания у самцов мышей BALB/c, выраженный в процентном отношении выживших животных через 10-часовые интервалы времени.

Линия \square - представляет LPS, введенный внутрибрюшинно, в дозе 55 мг/кг, а линия \blacklozenge - представляет соединение 17, введенное перорально, в дозе 0,03 мг/кг, с последующим внутрибрюшинным введением LPS через 30 мин в дозе 55 мг/кг.

На фиг. 3 показан эффект соединения 17 на длительность вызванных ишемией аритмий в изолированных перфузируемах сердцах крыс. Столбцовый график слева направо представляет, соответственно: не получавшая лечение контрольная группа, соединение 17, введенное в дозе 10 пкМ, соединение 17, введенное в дозе 30 пкМ, и соединение 17, введенное в дозе 100 пкМ.

На фиг. 4 показан эффект соединения 17 на восстановление функции изолированных перфузируемых сердец после 30-минутной ишемии, связанной с прекращением потока, с последующей 40-минутной реперфузией. Линия \blacktriangle - представляет не получавшую лечение контрольную группу (n=13), а линия \blacksquare - представляет введение (n=9) соединения 17 в концентрации 1 нМ, введенного за 10 мин до индукции ишемии.

На фиг. 5 показан эффект соединения 17 и/или бупренорфина на модели острой боли у мышей с использованием анализа отдергивания хвоста. Ось Y представляет Максимальный возможный эффект (MPE), а ось X представляет время после введения соединения 17 и/или бупренорфина. Линия \bullet - представляет совместное введение бупренорфина (1,0 мг/кг) и соединения 17 (3,0 мг/кг), линия \blacksquare - представляет бупренорфин (1,0 мг/кг), линия \blacktriangle - представляет соединение 17 (3,0 мг/кг), линия \times - представляет совместное введение бупренорфина (0,3 мг/кг) и соединения 17 (3,0 мг/кг) и линия \times -Ж- представляет бупренорфин (0,3 мг/кг).

На фиг. 6 показан эффект соединения 17 на модели боли, вызванной у мышей формалином. Столбцовый график слева направо показывает первую фазу теста (отсутствие реакции) и вторую фазу теста (заштрихованный столбец).

На фиг. 7 показан эффект соединения 17 на аллодинию на мышной модели диабетической нейропатии. Ось Y представляет болевой порог животного, а ось X представляет время после введения соединения 17. Линия \bullet - представляет лечение соединением 17 (1,0 мг/кг).

На фиг. 8 показан эффект соединения 17 на порог механически вызванной боли на каррагининовой модели у мышей. Ось X представляет болевой порог животного, а ось Y представляет время после введения соединения 17. Линия \circ - представляет носитель, а линия \blacksquare - представляет лечение соединением 17 (5,0 мг/кг).

На фиг. 9 показан эффект соединения 17 и/или бупренорфина на болевой порог на мышной модели перевязки седалищного нерва. Ось Y представляет болевой порог животного, а ось X представляет время после введения соединения 17 и/или бупренорфина. На верхнем левом графике показан эффект носителя, на верхнем правом графике показан эффект соединения 17 (0,1 мг/кг), на нижнем левом графике показан эффект совместного введения соединения 17 (0,1 мг/кг) и бупренорфина (0,3 мг/кг). Линия \blacklozenge - представляет реакцию контрольной лапы и линия \blacksquare - представляет реакцию обработанной лапы.

5. Подробное описание изобретения

5.1. Определения.

Используемый здесь термин « C_1-C_{15} -алкил» относится к прямому или разветвленно-цепочечному, насыщенному углеводороду, имеющему от 1 до 15 атомов углерода. Представленные C_1-C_{15} -алкильные группы включают, но не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропиол, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, неогексил, гептил, изогептил, неогептил, октил, изооктил, неооктил, нонил, изононил, неононил, децил, изодецил, неодецил, ундецил, додецил, тридцатил, тетрадецил и пентадецил. В одном варианте осуществления C_1-C_{15} -алкильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_1-C_{15} -алкил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_1-C_{10} -алкил» относится к прямому или разветвленно-цепочечному, насыщенному углеводороду, имеющему от 1 до 10 атомов углерода. Представленные C_1-C_{10} -алкильные группы включают, но не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропиол, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, неогексил, гептил, изогептил, неогептил, октил, изооктил, неооктил, нонил, изононил, неононил, децил, изодецил, неодецил. В одном варианте осуществления C_1-C_{10} -алкильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_1-C_{10} -алкил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_1-C_6 -алкил» относится к линейному или разветвленному, насыщенному углеводороду, имеющему от 1 до 6 атомов углерода. Представленные C_1-C_6 -алкильные группы включают, но не ограничиваются, метил, этил, пропил, изопропиол, бутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, гексил, изогексил, неогексил. Пока нет указаний, C_1-C_6 -алкил является незамещенным.

Используемый здесь термин «арил» относится к фенильной группе или нафтильной группе. В одном варианте осуществления арильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, арил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил» представляет собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное, насыщенное не ароматическое,monoциклическое циклоалкильное кольцо. Представленные C_3-C_8 -моноциклические циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. В одном варианте осуществления C_3-C_8 -моноциклическая циклоалкильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_3-C_8 -моноциклический циклоалкил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил» представляет собой 3-, 4-, 5-, 6-, 7- или 8-членное, не ароматическое, monoциклическое карбоциклическое кольцо, имеющее по меньшей мере одну эндоциклическую двойную связь, но которая является не ароматической. Следует понимать, что когда любые 2 группы, вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют C_3-C_8 -моноциклическую циклоалкенильную группу, то атом углерода, к которому эти две группы присоединены, остается четырехвалентным. Представленные C_3-C_8 -моноциклические циклоалкенильные группы включают, но не ограничиваются, циклопропенил, циклобутенил, 1,3-циклогубутадиенил, циклопентил, 1,3-циклогептадиенил, циклогексенил, 1,3-циклогексадиенил, циклогептенил, 1,3-циклогептадиенил, 1,4-циклогептадиенил, -1,3,5-циклогептатриенил, циклооктенил, 1,3-циклооктадиенил, 1,4-циклооктадиенил, -1,3,5-циклооктатриенил. В одном варианте осуществления C_3-C_8 -моноциклическая циклоалкенильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_3-C_8 -моноциклический циклоалкенил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил» представляет собой 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную, насыщенную, не ароматическую, бициклическую, циклоалкильную кольцевую систему. Представленные C_8-C_{12} -бициклические циклоалкильные группы включают, но не ограничиваются, декагидрофталиин, октагидроинден, декагидробензоциклогептен и додекагидрогептален. В одном варианте осуществления C_8-C_{12} -бициклическая циклоалкильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_8-C_{12} -бициклический циклоалкил является незамещенным.

Используемый здесь термин « C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил» представляет собой 8-, 9-, 10-, 11- или 12-членную, не ароматическую, бициклическую, циклоалкильную кольцевую систему, имеющую по меньшей мере одну эндоциклическую двойную связь. Следует понимать, что когда любые 2 группы, вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют C_8-C_{12} -бициклическую циклоалкенильную группу, атом углерода, к которому эти 2 группы присоединены, остается трехвалентным. Представленные C_8-C_{12} -бициклические циклоалкенильные группы включают, но не ограничиваются, октагидро-нафтилин, гексагидронафтилин, гексагидроинден, тетрагидроинден, октагидробензоциклогептен и гексагидробензоциклогептен, тетрагидробензоциклогептен, декагидрогептален, октагидрогептален, гексагидрогептален и тетрагидрогептален. В одном варианте осуществления C_8-C_{12} -бициклическая циклоалкильная группа замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, C_8-C_{12} -бициклический циклоалкенил является незамещенным.

Используемый здесь термин «эффективное количество» относится к количеству пуринового производного, которое эффективно для:

- (i) лечения или профилактики состояния;
- (ii) уменьшения скорости метаболизма у животного или
- (iii) защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

Используемый здесь термин «-галоген» относится к $-\text{F}$, $-\text{Cl}$, $-\text{Br}$ или $-\text{I}$.

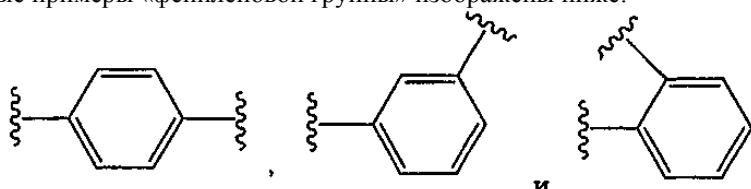
Термин «3-7-членный моноциклический гетероцикл» относится к:

- (i) 3- или 4-членному не ароматическому моноциклическому циклоалкилу, в котором 1 из кольцевых атомов углерода был заменен атомом N, O или S; или
- (ii) 5-, 6- или 7-членному ароматическому или неароматическому моноциклическому циклоалкилу, в котором 1-4 из кольцевых атомов углерода были независимо замещены атомом N, O или S.

Не ароматические, 3-7-членные моноциклические гетероциклы могут быть присоединены через кольцевой атом азота, серы или углерода. Ароматические, 3-7-членные моноциклические гетероциклы присоединены через кольцевой атом углерода. Представленные примеры группы 3-7-членного моноциклического гетероцикла включают, но не ограничиваются, фуранил, фуразанил, имидазолидинил, имидазолинил, имидазолил, изотиазолил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолдинил, оксазолил, оксазолидинил, пиримидинил, фенантридинил, фенантролинил, пиперазинил, пиперидинил, пиранил, пиразинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиразолил, пиридинил, пиридинил, пиридотиазол, пиридинил, пиримидинил, пирролидинил, пирролинил, квинуклидинил, тетрагидрофуранил, тиадиазинил, тиахиазолил, тиенил, тиенотиазолил, тиенооксазолил, тиеноимидазолил, тиоморфолинил, тиофенил, тиазинил, тиазолил. В одном варианте осуществления 3-7-членная группа моноциклического гетероцикла замещена одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, 3-7-членный моноциклический гетероцикл является незамещенным.

Термин «8-12-членный бициклический гетероцикл» относится к 8-12-членному ароматическому или неароматическому бициклическому циклоалкилу, в котором одно или оба из колец бициклической кольцевой системы имеют 1-4 из его кольцевых атомов углерода независимо замененное атомом N, O или S. В этот класс включены 3-7-членные моноциклические гетероциклы, которые слиты с бензольным кольцом. Не ароматическое кольцо 8-12-членного моноциклического гетероцикла присоединено через кольцевой атом углерода. Примеры 8-12-членных бициклических гетероциклов включают, но не ограничиваются, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофуранил, бензотиофенил, бензоксазолил, бентиазолил, бензтиазолил, бензтетрозолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензимидазолинил, циннолинил, декагидрохинолинил, 1Н-индазолил, индоленил, индолинил, индолизинил, индолил, изобензофуранил, изоиндазолил, изоиндолил, изоиндолинил, изохинолинил, нафтиридинил, октагидроизохинолинил, фталазинил, птеридинил, пуринил, хиноксалинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил и ксантенил. В одном варианте осуществления каждое кольцо из 8-12-членной бициклической гетероциклической группы может быть замещено одной или более из следующих групп: -галоген, $-O-(C_1-C_6\text{-алкил})$, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, $-\text{COOR}'$, $-\text{OC(O)R}'$, $-\text{N(R')}_2$, $-\text{NHC(O)R}'$ или $-\text{C(O)NHR}'$ групп, где каждая R' представляет собой независимо $-\text{H}$ или незамещенный $-C_1-C_6\text{-алкил}$. Пока нет указаний, 8-12-членный бициклический гетероцикл является незамещенным.

Представленные примеры «фениленовой группы» изображены ниже:



Используемая здесь фраза «фармацевтически приемлемая соль» представляет собой соль кислоты и основного атома азота пуринового производного. Иллюстративные соли включают, но не ограничиваются, сульфат, цитрат, ацетат, оксалат, хлорид, бромид, йодид, нитрат, бисульфат, фосфат, кислый фосфат, изоникотинат, лактат, салицилат, кислый цитрат, тартрат, олеат, таннат, пантотенат, битартрат, аскорбат, сукцинат, малеат, гентисинат, фумарат, глюконат, глюкаронат, сахарат, формиат, бензоат, глутамат, ментансульфонат, этансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат и памоат (т.е. 1,1'-метилен-бис-(2-гидрокси-3-нафтоат)). Фармацевтически приемлемая соль может также представлять собой камфорсульфонат. Термин «фармацевтически приемлемая соль» также относится к соли пуринового производного, имеющей кислотную функциональную группу, такую как функциональная группа карбоновой кислоты, и основание. Подходящие основания включают, но не ограничиваются, гидроксиды щелочными металлов, таких как натрий, калий и литий; гидроксиды щелочно-земельных металлов, таких как кальций и магний; гидроксиды других металлов, таких как алюминий и цинк; амиак и органические амины, такие как незамещенные или гидроксизамещенные моно-, ди- или триалкиламины, дициклогексиламин; трибутиламин; пиридин; N-метил, N-этиламин; диэтиламин; триэтиламин; моно-, бис- или трис-(2-ОН-низшие алкиламины), такие как моно-, бис- или трис-(2-гидроксизтил)амин, 2-гидрокси-трет-бутиламин или трис-(гидроксиметил)метиламин, N,N-дизнайзшие алкил-N-(гидроксилнизшие алкил)амины, такие как N,N-диметил-N-(2-гидроксизтил)амино или три-(2-гидроксизтил)амин; N-метил-O-глюкамин; и аминокислоты, такие как аргинин, лизин и им подобные. Термин «фармацевтически приемлемая соль» также включает гидрат пуринового производного.

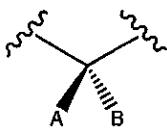
Термин «животное» представляет собой млекопитающее, например человека, мышь, крысу, морскую свинку, собаку, кошку, лошадь, корову, свинью или примата, отличного от человека, такого как обезьяна, шимпанзе, бабуин или макака-резус. В одном варианте осуществления животное представляет собой человека.

Используемый здесь термин «изолированные и очищенные» означает отдельные от других компонентов реакционной смеси или естественного источника. В определенных вариантах осуществления выделенное соединение содержит по меньшей мере 30%, по меньшей мере 35%, по меньшей мере 40%, по меньшей мере 45%, по меньшей мере 50%, по меньшей мере 55%, по меньшей мере 60%, по меньшей мере 65%, по меньшей мере 70%, по меньшей мере 75%, по меньшей мере 80%, по меньшей мере 85%, по меньшей мере 95%, по меньшей мере 98% пуринового производного по массе выделенного соединения.

Используемый здесь термин «по существу, лишенное его соответствующего противоположного энантиомера» означает, что пуриновое производное содержит не более чем примерно 10 мас.% его соответствующего противоположного энантиомера. В одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено его соответствующего противоположного энантиомера, содержит не более чем примерно 5 мас.% его соответствующего противоположного энантиомера. В еще одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено его соответствующего противоположного энантиомера, содержит не более чем примерно 1 мас.% его соответствующего противоположного энантиомера. В другом варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено его соответствующего противоположного энантиомера, содержит не более чем примерно 0,5 мас.% его соответствующего противоположного энантиомера. В еще одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено его соответствующего противоположного энантиомера, содержит не более чем примерно 0,1 мас.% его соответствующего противоположного энантиомера.

Используемый здесь термин «по существу лишенное его соответствующего другого аномера» означает, что пуриновое производное содержит не более чем примерно 10 мас.% его соответствующего другого аномера. В одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено соответствующего противоположного энантиомера, содержит не более чем примерно 5 мас.% его соответствующего другого аномера. В еще одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено соответствующего другого аномера, содержит не более чем примерно 1 мас.% его соответствующего другого аномера. В другом варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено соответствующего другого аномера, содержит не более чем примерно 0,5 мас.% его соответствующего другого аномера. В еще одном варианте осуществления пуриновое производное, которое, по существу, лишено соответствующего другого аномера, содержит не более чем примерно 0,1 мас.% его соответствующего другого аномера.

Некоторые химические структуры изображены здесь с использованием жирной и пунктирной линий для представления химических связей. Жирные и пунктирные линии изображают абсолютную стереохимию. Жирная линия указывает на то, что заместитель находится перед плоскостью атома углерода, к которому он присоединен, а пунктирная линия указывает на то, что заместитель находится за плоскостью атома углерода, к которому они присоединены. Например, в приведенной ниже иллюстрации



группа А находится перед плоскостью атома углерода, к которому она присоединена, а группа В находится за плоскостью атома углерода, к которому она присоединена.

Следующие аббревиатуры используются здесь и имеют указанные определения:

Ac₂O представляет собой уксусный ангидрид;

ATФ представляет собой аденоцинтрифосфат;

CCPA представляет собой 2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозин;

CPA представляет собой N⁶-цикlopентиладенозин;

CSA представляет собой камфорсульфоновую кислоту;

CHO представляет собой яичник китайского хомячка;

DMF представляет собой N,N-диметилформамид;

EGTA представляет собой этиленгликоль-бис-(3-аминоэтиловый эфир)-N,N,N',N'-тетрауксусной кислоты;

EtNH₂ представляет собой этиламин;

EtOAc представляет собой этилацетат;

EtOH представляет собой этанол;

LiHMDS представляет собой гексаметилдисульфид лития;

MeOH представляет собой метанол;

MS представляет собой масс-спектрометрию;

NECA представляет собой аденоzin-5'-(N-этил)карбоксамидо;

ЯМР (NMR) представляет собой ядерный магнитный резонанс;

R-PIA представляет собой R-изомер N⁶-(2-фенилизопропил)аденоzin;

TFA представляет собой трифтормуксусную кислоту;

THF представляет собой тетрагидрофуран;

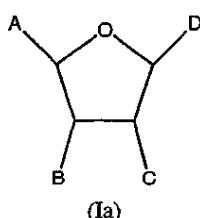
TMSOTf представляет собой трифторметансульфонат trimetilsiliла.

5.2. Пуриновые производные.

5.2.1. Пуриновые производные формулы (Ia).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу

(Ia)



(Ia)

где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В одном варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -Cl.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -CN.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHR⁸, -OR⁸ или -SR⁸.

В еще одном варианте осуществления R² представляет собой -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁸, -NHC(O)NHR⁸.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁸ или -NHNHC(O)NHR⁸.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁶)R⁷.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Ia) и физиологически приемлемый носитель или разбавитель.

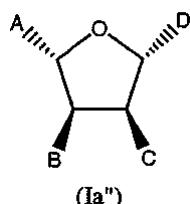
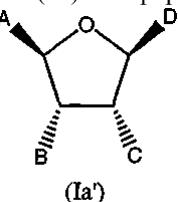
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Ia), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ia) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ia) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ia) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Ia) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ia') или формулой (Ia'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia).

Пуриновое производное формулы (Ia') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ia''), когда группа А пуринового производного формулы (Ia') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ia''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ia') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ia'').

Пуриновое производное формулы (Ia'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ia'), когда группа А пуринового производного формулы (Ia'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ia''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ia'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ia').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Ia'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Ia''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

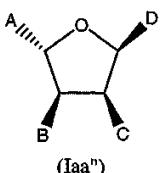
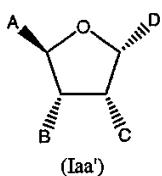
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Ia''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Ia''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Ia''), где количество пуринового производного формулы (Ia') превышает количество пуринового производного формулы (Ia'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Ia''), где количество пуринового производного формулы (Ia'') превышает количество пуринового производного формулы (Ia').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Ia'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Iaa') или (Iaa'')



где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia).

Пуриновое производное формулы (Iaa') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iaa''), когда группа А пуринового производного формулы (Iaa') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iaa''), и когда группа D пуринового производного формулы (Iaa') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iaa'').

Пуриновое производное формулы (Iaa") представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iaa'), когда группа А пуринового производного формулы (Iaa") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iaa'), и когда группа D пуринового производного формулы (Iaa") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iaa').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Iaa'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Iaa'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Iaa''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Iaa''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Iaa') и пуринового производного формулы (Iaa''), где количество пуринового производного формулы (Iaa') превышает количество пуринового производного формулы (Iaa'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Iaa') и пуринового производного формулы (Iaa''), где количество пуринового производного формулы (Iaa'') превышает количество пуринового производного формулы (Iaa').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Ia'').

Пуриновое производное формулы (Iaa') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ia'), когда группа А пуринового производного формулы (Iaa') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ia'), и когда группа D пуринового производного формулы (Iaa') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ia').

Пуриновое производное формулы (Ia') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Iaa'), когда группа А пуринового производного формулы (Ia') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iaa'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ia') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iaa').

Пуриновое производное формулы (Iaa") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ia"), когда группа А пуринового производного формулы (Iaa") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ia"), и когда группа D пуринового производного формулы (Iaa") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ia").

Пуриновое производное формулы (Ia") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Iaa"), когда группа А пуринового производного формулы (Ia") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iaa"), и когда группа D пуринового производного формулы (Ia") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iaa").

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Ia'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Ia'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Iaa''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Iaa''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Ia'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Ia'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) имеют формулу (Ia''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ia) и где пуриновые производные формулы (Ia''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Iaa'), где количество пуринового производного формулы (Ia') превышает количество пуринового производного формулы (Iaa').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Iaa'), где количество пуринового производного формулы (Iaa') превышает количество пуринового производного формулы (Ia').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ia') и пуринового производного формулы (Iaa').

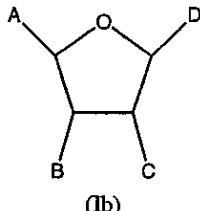
В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia'') и пуринового производного формулы (Iaa''), где количество пуринового производного формулы (Ia'') превышает количество пуринового производного формулы (Iaa'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ia'') и пуринового производного формулы (Iaa''), где количество пуринового производного формулы (Iaa'') превышает количество пуринового производного формулы (Ia'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ia) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ia'') и пуринового производного формулы (Iaa'').

5.2.2. Пуриновые производные формулы (Ib).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (Ib)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил), -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В другом варианте осуществления R² представляет собой -CN.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHR⁴.

В еще одном варианте осуществления R² представляет собой -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴ или -NHC(O)NHR⁴.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴ или -NHNHC(O)NHR⁴.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁶)R⁷.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Ib) и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

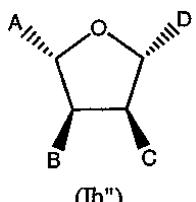
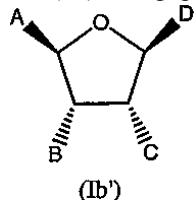
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Ib), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ib) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ib) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ib) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Ib) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ib') или формулой (Ib'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib).

Пуриновое производное формулы (Ib') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ib''), когда группа А пуринового производного формулы (Ib') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ib''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ib') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ib'').

Пуриновое производное формулы (Ib'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ib'), когда группа А пуринового производного формулы (Ib'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ib'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ib'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ib').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) имеют формулу (Ib'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и где пуриновые производные формулы (Ib'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Ib'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) имеют формулу (Ib''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и где пуриновые производные формулы (Ib''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Ib').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ib''), где количество пуринового производного формулы (Ib') превышает количество пуринового производного формулы (Ib'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ib''), где количество пуринового производного формулы (Ib') превышает количество пуринового производного формулы (Ib'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ib'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ibb') или (Ibb'')

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) имеют формулу (Ibb''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и где пуриновые производные формулы (Ibb''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) имеют формулу (Ib'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и где пуриновые производные формулы (Ib'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) имеют формулу (Ib''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ib) и где пуриновые производные формулы (Ib''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ibb'), где количество пуринового производного формулы (Ib') превышает количество пуринового производного формулы (Ibb').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ibb'), где количество пуринового производного формулы (Ibb') превышает количество пуринового производного формулы (Ib').

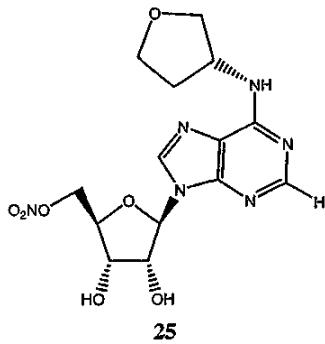
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ib') и пуринового производного формулы (Ibb').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib'') и пуринового производного формулы (Ibb''), где количество пуринового производного формулы (Ib'') превышает количество пуринового производного формулы (Ibb'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ib'') и пуринового производного формулы (Ibb''), где количество пуринового производного формулы (Ibb'') превышает количество пуринового производного формулы (Ib'').

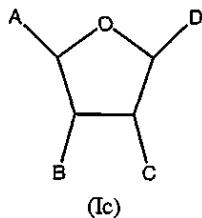
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ib) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ib'') и пуринового производного формулы (Ibb'').

Иллюстративные пуриновые производные формулы (Ib) включают соединение, представленное ниже



5.2.3. Пуриновые производные формулы (Ic).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (Ic)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -арил или -(CH₂)_n-арил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или

-C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкен) или -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -3-7-членный моноциклический гетероцикл или -8-12-членный бициклический гетероцикл.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHR⁴, -OR⁴ или -SR⁴.

В еще одном варианте осуществления R² представляет собой -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴ или -NHC(O)NHR⁴.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴ или -NHNHC(O)NHR⁴.

В одном варианте осуществления R⁵ представляет собой -C(O)O(C₁-C₁₀-алкил).

В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой -C(O)NH(C₁-C₁₀-алкил), -C(O)N(C₁-C₁₀-алкил)₂ или -C(O)NH-арил.

В другом варианте осуществления R⁵ представляет собой -CH(NH₂)NH₂ или -CH(NH₂)NH(C₁-C₁₀-алкил).

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Ic) и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

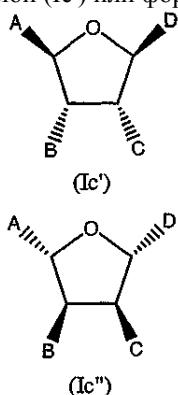
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Ic), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ic) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ic) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ic) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Ic) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ic') или формулой (Ic'').



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic).

Пуриновое производное формулы (Ic') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ic''), когда группа А пуринового производного формулы (Ic') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ic''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ic'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ic'').

Пуриновое производное формулы (Ic'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ic'), когда группа А пуринового производного формулы (Ic'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ic'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ic'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ic').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Ic'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Ic'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Ic'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Ic''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пу-

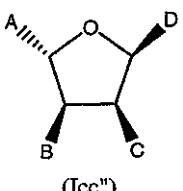
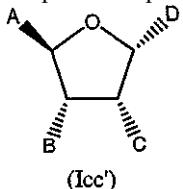
риновые производные формулы (Ic''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Ic').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Ic''), где количество пуринового производного формулы (Ic') превышает количество пуринового производного формулы (Ic'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Ic''), где количество пуринового производного формулы (Ic'') превышает количество пуринового производного формулы (Ic').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде рапемической смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Ic'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Icc') или (Icc'')



где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic).

Пуриновое производное формулы (Icc') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Icc''), когда группа А пуринового производного формулы (Icc') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Icc''), и когда группа D пуринового производного формулы (Icc') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Icc'').

Пуриновое производное формулы (Icc") представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Icc'), когда группа А пуринового производного формулы (Icc") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Icc'), и когда группа D пуринового производного формулы (Icc") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Icc').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Icc'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Icc'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Icc"), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Icc"), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Icc') и пуринового производного формулы (Icc''), где количество пуринового производного формулы (Icc') превышает количество пуринового производного формулы (Icc'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Icc') и пуринового производного формулы (Icc''), где количество пуринового производного формулы (Icc'') превышает количество пуринового производного формулы (Icc').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Icc') и пуринового производного формулы (Icc'').

Пуриновое производное формулы (Icc') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ic'), когда группа А пуринового производного формулы (Icc') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ic'), и когда группа D пуринового производного формулы (Icc') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ic').

Пуриновое производное формулы (Ic') представляет собой соответствующий другой атомер пуринового производного формулы (Icc'), когда группа А пуринового производного формулы (Ic') является

такой же, как группа А пуринового производного формулы (Icc'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ic') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Icc').

Пуриновое производное формулы (Icc") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ic"), когда группа А пуринового производного формулы (Icc") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ic"), и когда группа D пуринового производного формулы (Icc") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ic").

Пуриновое производное формулы (Ic") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Icc"), когда группа А пуринового производного формулы (Ic") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Icc"), и когда группа D пуринового производного формулы (Ic") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Icc").

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Icc'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Icc'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Icc"), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Icc"), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Ic'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Ic'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) имеют формулу (Ic"), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ic) и где пуриновые производные формулы (Ic"), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Icc'), где количество пуринового производного формулы (Ic') превышает количество пуринового производного формулы (Icc').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Icc'), где количество пуринового производного формулы (Icc') превышает количество пуринового производного формулы (Ic').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ic') и пуринового производного формулы (Icc').

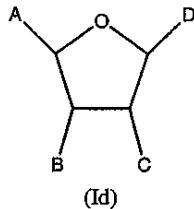
В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic") и пуринового производного формулы (Icc"), где количество пуринового производного формулы (Ic") превышает количество пуринового производного формулы (Icc").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ic") и пуринового производного формулы (Icc"), где количество пуринового производного формулы (Icc") превышает количество пуринового производного формулы (Ic").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ic) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ic") и пуринового производного формулы (Icc").

5.2.4. Пуриновые производные формулы (Id).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (Id)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -арил или -(CH₂)_n-арил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил) или -(CH₂)_n-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -3-7-членный моноциклический гетероцикл или -8-12-членный бициклический гетероцикл.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -H.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -Cl.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -CN.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHR⁴, -OR⁴ или -SR⁴.

В еще одном варианте осуществления R² представляет собой -NHC(O)R⁴, -NHC(O)OR⁴ или -NHC(O)NHR⁴.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R⁴, -NHNHC(O)OR⁴ или -NHNHC(O)NHR⁴.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁶)R⁷.

В одном варианте осуществления R³ представляет собой -CH₂ONO.

В другом варианте осуществления R³ представляет собой -CH₂OSO₃H.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Id) и физиологически приемлемый носитель или основу.

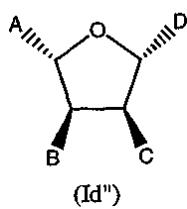
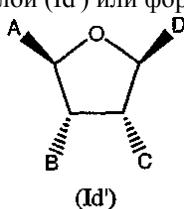
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Id), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Id) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Id) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Id) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Id) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Id') или формулой (Id'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id).

Пуриновое производное формулы (Id') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Id''), когда группа А пуринового производного формулы (Id'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Id''), и когда группа D пуринового производного формулы (Id') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Id'').

Пуриновое производное формулы (Id'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Id'), когда группа А пуринового производного формулы (Id'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Id''), и когда группа D пуринового производного формулы (Id'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Id').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Id'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Id'').

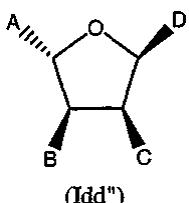
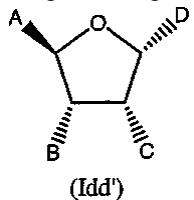
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Id''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Id').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Id''), где количество пуринового производного формулы (Id') превышает количество пуринового производного формулы (Id'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Id''), где количество пуринового производного формулы (Id'') превышает количество пуринового производного формулы (Id').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Id'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Idd') или (Idd'').



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id).

Пуриновое производное формулы (Idd') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Idd''), когда группа А пуринового производного формулы (Idd') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Idd''), и когда группа D пуринового производного формулы (Idd') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Idd'').

Пуриновое производное формулы (Idd'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Idd'), когда группа А пуринового производного формулы (Idd'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Idd'), и когда группа D пуринового производного формулы (Idd'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Idd').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Idd'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Idd'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Idd''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Idd''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Idd') и пуринового производного формулы (Idd''), где количество пуринового производного формулы (Idd') превышает количество пуринового производного формулы (Idd'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Idd') и пуринового производного формулы (Idd''), где количество пуринового производного формулы (Idd'') превышает количество пуринового производного формулы (Idd').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Idd') и пуринового производного формулы (Idd'').

Пуриновое производное формулы (Idd') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Id''), когда группа А пуринового производного формулы (Idd') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Id''), и когда группа D пуринового производного формулы (Idd') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Id'').

Пуриновое производное формулы (Id') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Idd'), когда группа А пуринового производного формулы (Id') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Idd'), и когда группа D пуринового производного формулы (Id') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Idd').

Пуриновое производное формулы (Idd") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Idd"), когда группа А пуринового производного формулы (Idd") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Id"), и когда группа D пуринового производного формулы (Idd") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Id").

Пуриновое производное формулы (Id'') представляет собой соответствующий другой атомарный пуриновый производный формулы (Idd''), когда группа А пуринового производного формулы (Id'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Idd''), и когда группа D пуринового производного формулы (Id'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Idd'').

В одном варианте осуществления пуриновых производные формулы (Id) имеют формулу (Id'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id'), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Id''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновых производных формулы (Id) имеют формулу (Id'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) имеют формулу (Id''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Id) и где пуриновые производные формулы (Id''), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Idd'), где количество пуринового производного формулы (Id') превышает количество пуринового производного формулы (Idd').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Idd'), где количество пуринового производного формулы (Idd') превышает количество пуринового производного формулы (Id').

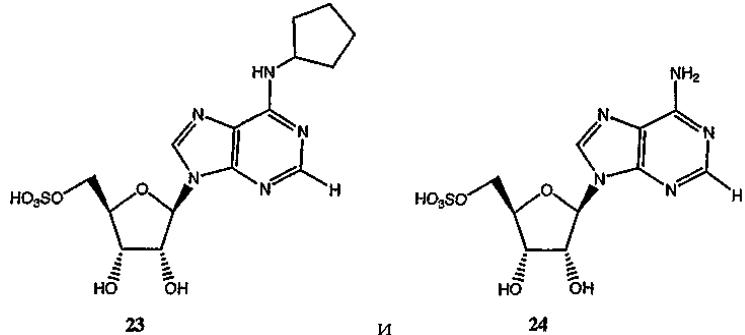
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Id') и пуринового производного формулы (Idd').

В одном варианте осуществления пуриновых производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id") и пуринового производного формулы (Idd"), где количество пуринового производного формулы (Id") превышает количество пуринового производного формулы (Idd").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Id") и пуринового производного формулы (Idd"), где количество пуринового производного формулы (Idd") превышает количество пуринового производного формулы (Id").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Id) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Id⁺) и пуринового производного формулы (Id⁻).

Иллюстративные пуриновые производные формулы (Id) включают соединение, представленное ниже



и их фармацевтически приемлемые соли.

В одном варианте осуществления соединение 23 представлено в форме его натриевой соли.

В другом варианте осуществления соединение 24 представлено в форме его натриевой соли.

Пуриновое производное формулы (Ie') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ie''), когда группа А пуринового производного формулы (Ie') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ie''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ie') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ie'').

Пуриновое производное формулы (Ie'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ie'), когда группа А пуринового производного формулы (Ie'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ie'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ie'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ie').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) имеют формулу (Ie'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ie) и где пуриновые производные формулы (Ie'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энтиомера, представленного формулой (Ie'').

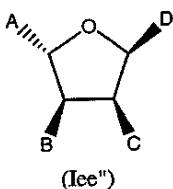
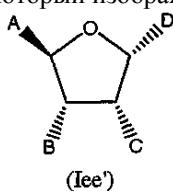
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) имеют формулу (Ie''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ie) и где пуриновые производные формулы (Ie''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (Ie').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ie') и пуринового производного формулы (Ie''), где количество пуринового производного формулы (Ie') превышает количество пуринового производного формулы (Ie'').

В другом варианте осуществления пуриновых производных формулы (Ie) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ie') и пуринового производного формулы (Ie''), где количество пуринового производного формулы (Ie'') превышает количество пуринового производного формулы (Ie').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ie') и пуринового производного формулы (Ie'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Iee') или (Iee'')



где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ie).

Пуриновое производное формулы (Iee') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iee''), когда группа А пуринового производного формулы (Iee') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iee''), и когда группа D пуринового производного формулы (Iee') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iee'').

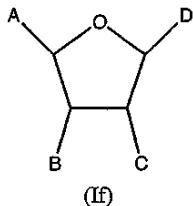
Пуриновое производное формулы (Iee") представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iee'), когда группа А пуринового производного формулы (Iee") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iee'), и когда группа D пуринового производного формулы (Iee") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iee').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) имеют формулу (Iee'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ie) и где пуриновые производные формулы (Iee'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ie) имеют формулу (Iee''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ie) и где пуриновые производные формулы (Iee''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

5.2.6. Пуриновые производные формулы (If).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (If)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (If) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₅-C₆-моноциклический циклоалкил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -Н.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -Cl.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (If) и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

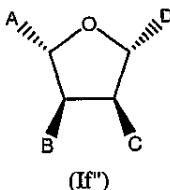
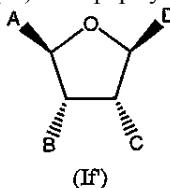
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (If), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (If) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (If) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (If) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (If) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен формулой (If') или формулой (If'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (If).

Пуриновое производное формулы (If') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (If''), когда группа А пуринового производного формулы (If') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (If''), и когда группа D пуринового производного формулы (If') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (If'').

Пуриновое производное формулы (If'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (If'), когда группа А пуринового производного формулы (If'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (If'), и когда группа D пуринового производного формулы (If'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (If').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) имеют формулу (If'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (If) и где пуриновые производные формулы (If'), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (If'').

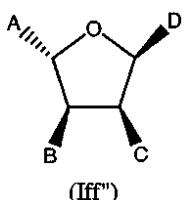
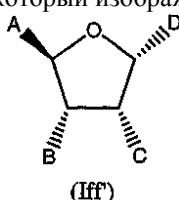
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) имеют формулу (If'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (If) и где пуриновые производные формулы (If'), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (If).

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (If') и пуринового производного формулы (If''), где количество пуринового производного формулы (If') превышает количество пуринового производного формулы (If'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (If') и пуринового производного формулы (If''), где количество пуринового производного формулы (If'') превышает количество пуринового производного формулы (If').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (If') и пуринового производного формулы (If'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (If') или (If'')



где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (If).

Пуриновое производное формулы (Iff') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iff''), когда группа А пуринового производного формулы (Iff') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iff''), и когда группа D пуринового производного формулы (Iff') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iff'').

Пуриновое производное формулы (Iff') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Iff), когда группа А пуринового производного формулы (Iff') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Iff), и когда группа D пуринового производного формулы (Iff') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Iff).

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) имеют формулу (Iff), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (If) и где пуриновые производные формулы (Iff), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) имеют формулу (Iff"), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (If) и где пуриновые производные формулы (Iff"), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

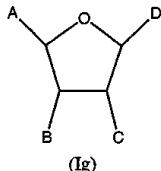
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Iff) и пуринового производного формулы (Iff'), где количество пуринового производного формулы (Iff) превышает количество пуринового производного формулы (Iff').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Iff') и пуринового производного формулы (Iff''), где количество пуринового производного формулы (Iff'') превышает количество пуринового производного формулы (Iff').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (If) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (If') и пуринового производного формулы (If'').

5.2.7. Пуриновые производные формулы (Ig).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (Ig)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -H.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -Cl.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Ig) и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

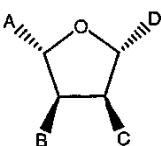
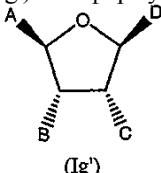
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Ig), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ig) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ig) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ig) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Ig) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен формулой (Ig') или формулой (Ig'')



(Ig'')

где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig).

Пуриновое производное формулы (Ig') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ig''), когда группа А пуринового производного формулы (Ig') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ig''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ig') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ig'').

Пуриновое производное формулы (Ig'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ig'), когда группа А пуринового производного формулы (Ig'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ig'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ig'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ig').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Ig'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Ig''), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (Ig'').

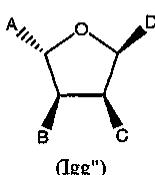
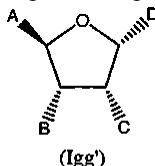
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Ig''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Ig''), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (Ig').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Ig''), где количество пуринового производного формулы (Ig') превышает количество пуринового производного формулы (Ig'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Ig''), где количество пуринового производного формулы (Ig'') превышает количество пуринового производного формулы (Ig').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Ig'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Igg') или (Igg'').



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig).

Пуриновое производное формулы (Igg') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Igg''), когда группа А пуринового производного формулы (Igg') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Igg''), и когда группа D пуринового производного формулы (Igg') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Igg'').

Пуриновое производное формулы (Igg'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Igg'), когда группа А пуринового производного формулы (Igg'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Igg'), и когда группа D пуринового производного формулы (Igg'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Igg').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Igg'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Igg'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Igg''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Igg''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Igg') и пуринового производного формулы (Igg''), где количество пуринового производного формулы (Igg') превышает количество пуринового производного формулы (Igg'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Igg') и пуринового производного формулы (Igg''), где количество пуринового производного формулы (Igg'') превышает количество пуринового производного формулы (Igg').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Igg') и пуринового производного формулы (Igg'').

Пуриновое производное формулы (Igg') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ig'), когда группа А пуринового производного формулы (Igg') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ig'), и когда группа D пуринового производного формулы (Igg') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ig').

Пуриновое производное формулы (Ig') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Igg'), когда группа A пуринового производного формулы (Ig') является такой же, как группа A пуринового производного формулы (Igg'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ig') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Igg').

Пуриновое производное формулы (Igg") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ig"), когда группа А пуринового производного формулы (Igg") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ig"), и когда группа D пуринового производного формулы (Igg") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ig").

Пуриновое производное формулы (Ig^u) представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Igg^u), когда группа A пуринового производного формулы (Ig^u) является такой же, как группа A пуринового производного формулы (Igg^u), и когда группа D пуринового производного формулы (Ig^u) является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Igg^u).

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Igg'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Igg'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Igg), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Igg'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Ig'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Ig), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) имеют формулу (Ig''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ig) и где пуриновые производные формулы (Ig''), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Igg'), где количество пуринового производного формулы (Ig') превышает количество пуринового производного формулы (Igg').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Igg'), где количество пуринового производного формулы (Igg') превышает количество пуринового производного формулы (Ig').

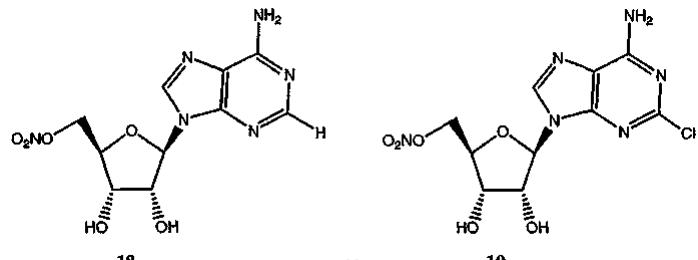
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Igg').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig") и пуринового производного формулы (Igg"), где количество пуринового производного формулы (Ig") превышает количество пуринового производного формулы (Igg").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ig'') и пуринового производного формулы (Igg''), где количество пуринового производного формулы (Igg'') превышает количество пуринового производного формулы (Ig'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ig) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (Ig') и пуринового производного формулы (Igg).

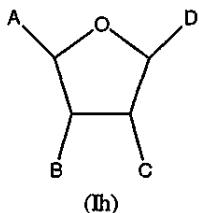
Иллюстративные пуриновые производные формулы (Ig) включают соединение, представленное ниже:



18

5.2.8. Пуриновые производные формулы (Ih).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (Ih)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih) и

А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопент-1-ол-2-ил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой циклопент-1-ол-3-ил.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (Ih) и физиологически приемлемый носитель или основу.

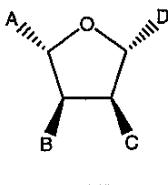
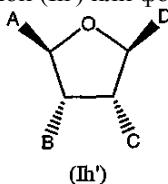
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (Ih), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Настоящее изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ih) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ih) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (Ih) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (Ih) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ih') или формулой (Ih'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih).

Пуриновое производное формулы (Ih') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ih''), когда группа А пуринового производного формулы (Ih') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ih''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ih') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ih'').

Пуриновое производное формулы (Ih'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ih'), когда группа А пуринового производного формулы (Ih'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ih'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ih'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ih').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) имеют формулу (Ih'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih) и где пуриновые производные формулы (Ih'), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (Ih'').

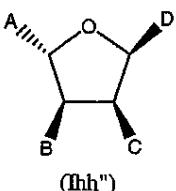
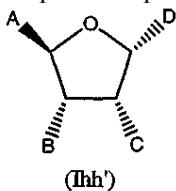
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) имеют формулу (Ih''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih) и где пуриновые производные формулы (Ih''), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (Ih').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ih') и пуринового производного формулы (Ih''), где количество пуринового производного формулы (Ih') превышает количество пуринового производного формулы (Ih'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ih') и пуринового производного формулы (Ih''), где количество пуринового производного формулы (Ih'') превышает количество пуринового производного формулы (Ih').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ih') и пуринового производного формулы (Ih'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Ihh') или (Ihh'').



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih).

Пуриновое производное формулы (Ihh') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ihh''), когда группа А пуринового производного формулы (Ihh') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ihh''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ihh') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ihh'').

Пуриновое производное формулы (Ihh'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Ihh'), когда группа А пуринового производного формулы (Ihh'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ihh'), и когда группа D пуринового производного формулы (Ihh'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ihh').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) имеют формулу (Ihh'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih) и где пуриновые производные формулы (Ihh'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) имеют формулу (Ihh''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (Ih) и где пуриновые производные формулы (Ihh''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

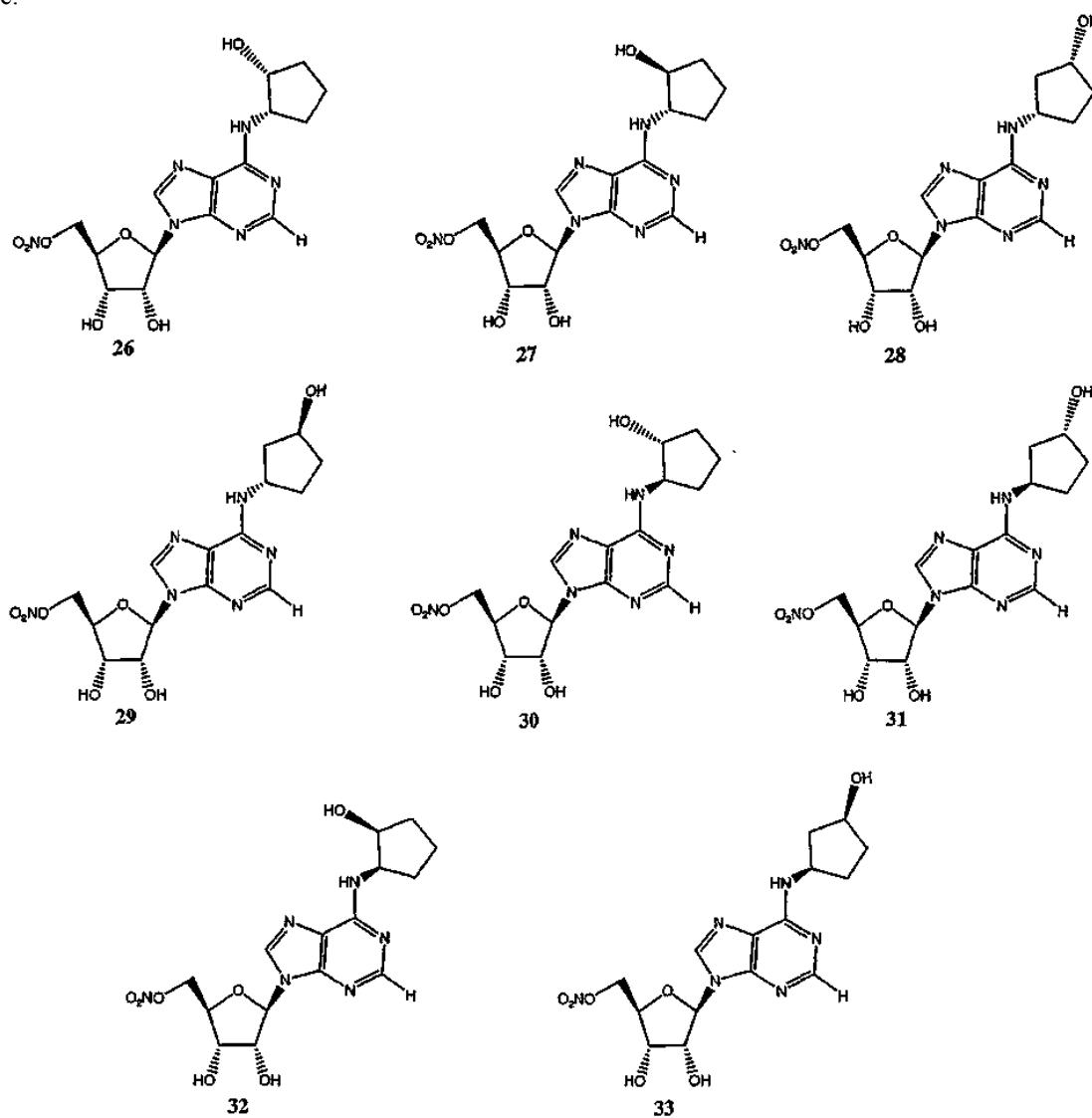
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ihh') и пуринового производного формулы (Ihh''), где количество пуринового производного формулы (Ihh') превышает количество пуринового производного формулы (Ihh'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Ihh') и пуринового производного формулы (Ihh''), где количество пуринового производного формулы (Ihh'') превышает количество пуринового производного формулы (Ihh').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Ih) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (Ihh') и пуринового производного формулы (Ihh'').

Пуриновое производное формулы (Ihh') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (Ihh''), когда группа А пуринового производного формулы (Ihh') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Ihh''), и когда группа D пуринового производного формулы (Ihh') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Ihh'').

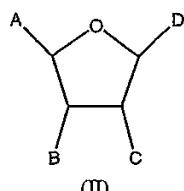
Иллюстративные пуриновые производные формулы (Ih) включают соединения, представленные ниже:



и их фармацевтически приемлемые соли.

5.2.9. Пуриновые производные формулы (II).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (II)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (II) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -H.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил.

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил) или -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил).

В одном варианте осуществления R² представляет собой -OR⁴ или -SR⁴.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R³, -NHNHC(O)OR⁷ или -NHNHC(O)NHR³.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁵)R⁶.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -NH-N=CH-циклогексил.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (II) и физиологически приемлемый носитель или основу.

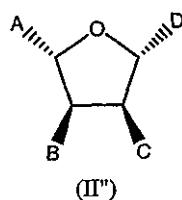
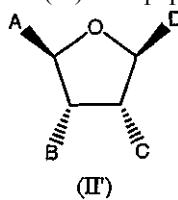
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (II), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (II) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (II) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (II) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (II) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (II') или формулой (II'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (II).

Пуриновое производное формулы (II') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (II''), когда группа А пуринового производного формулы (II') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (II''), и когда группа D пуринового производного формулы (II') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (II'').

Пуриновое производное формулы (II'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (II'), когда группа А пуринового производного формулы (II'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (II'), и когда группа D пуринового производного формулы (II'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (II').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) имеют формулу (II'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (II) и где пуриновые производные формулы (II'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (II'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) имеют формулу (II''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (II) и где пуриновые производные формулы (II''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (II').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (II') и пуринового производного формулы (II''), где количество пуринового производного формулы (II') превышает количество пуринового производного формулы (II'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (II') и пуринового производного формулы (II''), где количество пуринового производного формулы (II'') превышает количество пуринового производного формулы (II').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (II') и пуринового производного формулы (II'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (II) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (IIa') или (IIa'')

пуриновые производные формулы (III'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III') превышает количество пуринового производного формулы (III'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III'') превышает количество пуринового производного формулы (III').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III'').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III'') превышает количество пуринового производного формулы (III').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III'') превышает количество пуринового производного формулы (III').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III'').

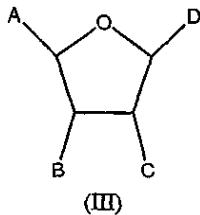
Первый подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где одна встречающаяся группа R¹ представляет собой -Н.

Второй подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, в котором обе группы R¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, объединяются для образования -C₃-C₈-моноциклического циклоалкила.

Третий подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где R² представляет собой -NH-N=C(R⁵)R⁶.

5.2.10. Пуриновые производные формулы (III).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (III)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -Н.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(3-7-членный моноциклический гетероциклик), -(CH₂)_m-(8-12-членный бициклический гетероциклик).

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-моноциклический циклоалкил) или -(CH₂)_m-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил) или -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил).

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-арил.

В еще одном варианте осуществления две группы R¹ вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, образуют -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил, -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил, -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В одном варианте осуществления m=0.

В другом варианте осуществления m=1.

В другом варианте осуществления m=2.

В еще одном варианте осуществления m=3.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой $-Cl$.

В одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-H$.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $-CN$.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $-N(R^4)_2$, $-OR^4$ или $-SR^4$.

В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой $-NHC(O)R^4$, $-NHC(O)OR^4$ или $-NHC(O)NHR^4$.

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой $-NHNHC(O)R^4$, $-NHNHC(O)OR^4$ или $-NHNHC(O)NHR^4$.

В еще одном варианте осуществление R^2 представляет собой $-NH-N=C(R^6)R^7$.

В определенном варианте осуществления R^2 представляет собой $-NH-N=CH$ -циклогексил.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой $-ONO_2$ или $-ONO$.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой $-OSO_3H$, $-OSO_2NH_2$, $-OSO_2NH(C_1-C_{10-} алкил)$, $-OSO_2N (C_1-C_{10-} алкил)_2$ или $-OSO_2NH$ -арил.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой $-N(R^5)_2$.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (III) и физиологически приемлемый носитель или основу.

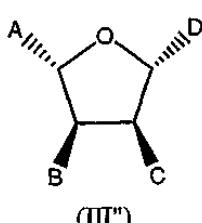
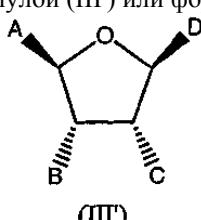
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (III), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (III) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (III) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (III) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (III) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (III') или формулой (III'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III).

Пуриновое производное формулы (III') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (III''), когда группа А пуринового производного формулы (III') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (III''), и когда группа D пуринового производного формулы (III') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (III'').

Пуриновое производное формулы (III'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (III'), когда группа А пуринового производного формулы (III'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (III'), и когда группа D пуринового производного формулы (III'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (III').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III'), по существу, лишены их соответствующего противоположного

энантиомера, представленного формулой (III'').

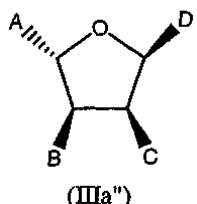
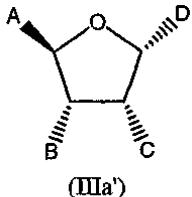
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера, представленного формулой (III').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III') превышает количество пуринового производного формулы (III'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III''), где количество пуринового производного формулы (III'') превышает количество пуринового производного формулы (III').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (III'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (IIIa') или (IIIa'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III).

Пуриновое производное формулы (IIIa') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (IIIa''), когда группа А пуринового производного формулы (IIIa') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IIIa''), и когда группа D пуринового производного формулы (IIIa') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IIIa'').

Пуриновое производное формулы (IIIa'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (IIIa'), когда группа А пуринового производного формулы (IIIa'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IIIa'), и когда группа D пуринового производного формулы (IIIa'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IIIa').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (IIIa'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (IIIa'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (IIIa''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (IIIa''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IIIa') и пуринового производного формулы (IIIa''), где количество пуринового производного формулы (IIIa') превышает количество пуринового производного формулы (IIIa'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IIIa') и пуринового производного формулы (IIIa''), где количество пуринового производного формулы (IIIa'') превышает количество пуринового производного формулы (IIIa').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (IIIa') и пуринового производного формулы (IIIa'').

Пуриновое производное формулы (IIIa') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (III'), когда группа А пуринового производного формулы (IIIa') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (III'), и когда группа D пуринового производ-

ного формулы (IIIa') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (III').

Пуриновое производное формулы (III') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (IIIa'), когда группа A пуринового производного формулы (III') является такой же, как группа A пуринового производного формулы (IIIa'), и когда группа D пуринового производного формулы (III') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IIIa').

Пуриновое производное формулы (IIIa'') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (III''), когда группа A пуринового производного формулы (IIIa'') является такой же, как группа A пуринового производного формулы (III''), и когда группа D пуринового производного формулы (IIIa'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (III'').

Пуриновое производное формулы (III'') представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (IIIa''), когда группа A пуринового производного формулы (IIIa'') является такой же, как группа A пуринового производного формулы (III''), и когда группа D пуринового производного формулы (III'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IIIa'').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (IIIa'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (IIIa'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (IIIa''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (IIIa''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) имеют формулу (III''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (III) и где пуриновые производные формулы (III''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (IIIa'), где количество пуринового производного формулы (III') превышает количество пуринового производного формулы (IIIa').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (III) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (IIIa'), где количество пуринового производного формулы (IIIa') превышает количество пуринового производного формулы (III').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IIIa) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (III') и пуринового производного формулы (IIIa').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IIIa) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III'') и пуринового производного формулы (IIIa''), где количество пуринового производного формулы (III'') превышает количество пуринового производного формулы (IIIa'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IIIa) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (III'') и пуринового производного формулы (IIIa''), где количество пуринового производного формулы (IIIa'') превышает количество пуринового производного формулы (III'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IIIa) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (III'') и пуринового производного формулы (IIIa'').

Первый подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где одна встречающаяся группа R¹ представляет собой -H.

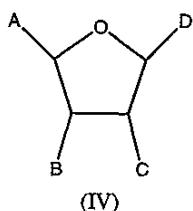
Второй подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где одна встречающаяся группа R¹ представляет собой -H, а другая встречающаяся группа R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

Третий подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где R² представляет собой -NH-N=C(R⁵)R⁶.

Четвертый подкласс пуриновых производных формулы (III) представляет собой тот, где R³ представляет собой -ONO₂.

5.2.11. Пуриновые производные формулы (IV).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу (IV)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV), и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу; В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу; и С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В определенном варианте осуществления R¹ представляет собой циклопентил.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -H.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -галоген.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -Cl.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -CN.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -N(R³)₂, -OR³ или -SR³.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)P³, -NHNHC(O)OR³ или -NHNHC(O)NHR³.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁴)R⁵.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -NH-N=CH-циклогексил.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (IV) и физиологически приемлемый носитель или основу.

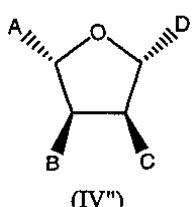
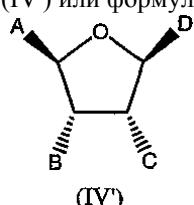
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (IV), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (IV) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (IV) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (IV) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (IV) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен формулой (IV') или формулой (IV'').



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV).

Пуриновое производное формулы (IV') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (IV''), когда группа А пуринового производного формулы (IV') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IV''), и когда группа D пуринового производного формулы (IV') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IV'').

Пуриновое производное формулы (IV'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (IV'), когда группа А пуринового производного формулы (IV'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IV'), и когда группа D пуринового производного формулы (IV'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IV').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) имеют формулу (IV'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV) и где пуриновые производные формулы (IV'), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (IV'').

водного формулы (IV') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IV'a').

Пуриновое производное формулы (IVa") представляет собой соответствующий другой айномер пуринового производного формулы (IV"), когда группа А пуринового производного формулы (IVa") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IV"), и когда группа D пуринового производного формулы (IVa") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IV").

Пуриновое производное формулы (IV") представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (IVa"), когда группа А пуринового производного формулы (IV") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (IVa"), и когда группа D пуринового производного формулы (IV") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (IVa").

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) имеют формулу (IVa'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV) и где пуриновые производные формулы (IVa'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) имеют формулу (IVa"), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV) и где пуриновые производные формулы (IVa"), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) имеют формулу (IV'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV) и где пуриновые производные формулы (IV'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) имеют формулу (IV''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (IV) и где пуриновые производные формулы (IV''), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IV') и пуринового производного формулы (IVa'), где количество пуринового производного формулы (IV') превышает количество пуринового производного формулы (IVa').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IV) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IV') и пуринового производного формулы (IVa'), где количество пуринового производного формулы (IVa') превышает количество пуринового производного формулы (IV').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IVa) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (IV') и пуринового производного формулы (IVa').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (IVa) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IV") и пуринового производного формулы (IVa"), где количество пуринового производного формулы (IV") превышает количество пуринового производного формулы (IVa").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IVa) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (IV") и пуринового производного формулы (IVa"), где количество пуринового производного формулы (IVa") превышает количество пуринового производного формулы (IV").

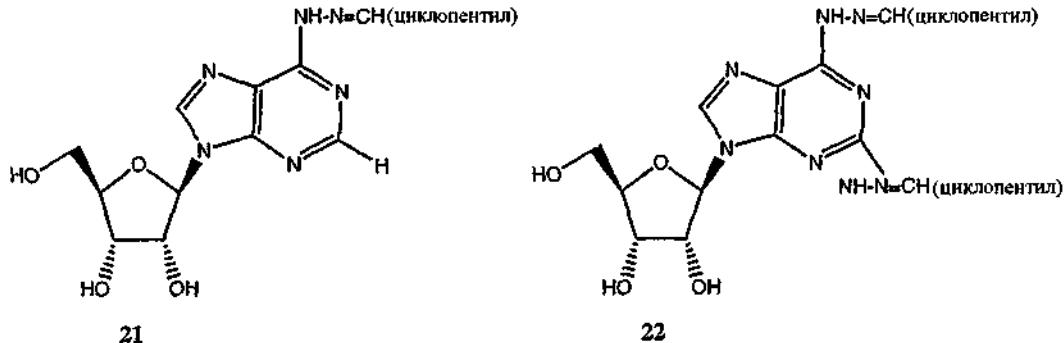
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (IVa) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (IV") и пуринового производного формулы (IVa").

Первый подкласс пуриновых производных формулы (IV) представляет собой тот, где R^1 представляет собой $\text{-цикlopентил}.$

Второй подкласс пуриновых производных формулы (IV) представляет собой тот, где R^2 представляет собой $-H$.

Третий подкласс пуриновых производных формулы (IV) представляет собой тот, где R^2 представляет собой $-Cl$.

Иллюстративные пуриновые производные формулы (IV) включают соединения, представленные ниже:

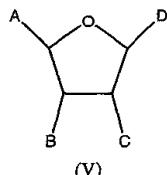


и их фармацевтически приемлемые соли.

5.2.11. Пуриновые производные формулы (V).

Как указано выше, настоящее изобретение охватывает пуриновые производные, имеющие формулу

(V)



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу и

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу.

В одном варианте осуществления R¹ представляет собой -C₁-C₁₀-алкил.

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(3-7-членный моноциклический гетероциклический или -(CH₂)_m-(8-12-членный бициклический гетероциклический).

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил) или -(CH₂)_n-(C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил).

В другом варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкил) или -(CH₂)_m-(C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил).

В еще одном варианте осуществления R¹ представляет собой -(CH₂)_m-арил.

В одном варианте осуществления R^{1a} представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

В другом варианте осуществления R^{1a} представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил.

В определенном варианте осуществления R^{1a} представляет собой циклопентил.

В другом варианте осуществления R¹ и R^{1a} вместе с атомом углерода, с которым они соединены, образуют -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил, -C₃-C₈-моноциклический циклоалкенил, -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкил или -C₈-C₁₂-бициклический циклоалкенил.

В одном варианте осуществления R² представляет собой -OR⁴ или -SR⁴.

В другом варианте осуществления R² представляет собой -NHNHC(O)R³, -NHNHC(O)OR³ или -NHNHC(O)NHR³.

В еще одном варианте осуществление R² представляет собой -NH-N=C(R⁵)R⁶.

В определенном варианте осуществления R² представляет собой -NH-N=CH-циклогексил.

В одном варианте осуществления С и D представляют собой цис- в отношении друг к другу.

В другом варианте осуществления С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

Настоящее изобретение также представляет композиции, включающие эффективное количество пуринового производного формулы (V) и физиологически приемлемый носитель или основу.

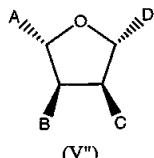
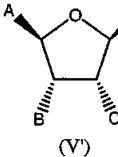
Изобретение, кроме того, представляет пуриновые производные формулы (V), которые представлены в выделенной и очищенной форме.

Изобретение, кроме того, представляет способы лечения или профилактики состояния, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (V) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы снижения скорости метаболизма животного, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (V) нуждающемуся в нем животному.

Изобретение, кроме того, представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, включающие введение эффективного количества пуринового производного формулы (V) нуждающемуся в нем животному.

Пуриновые производные формулы (V) могут существовать в форме одиночного энантиомера, например того, который изображен или формулой (V') или формулой (V'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V).

Пуриновое производное формулы (V') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (V''), когда группа А пуринового производного формулы (V') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (V''), и когда группа D пуринового производного формулы (V') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (V'').

Пуриновое производное формулы (V'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (V'), когда группа А пуринового производного формулы (V'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (V'), и когда группа D пуринового производного формулы (V'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (V').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (V'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (V'), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (V'').

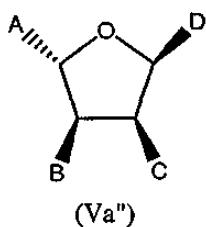
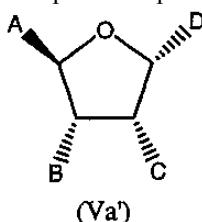
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (V''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (V''), по существу, лишены их соответствующего энантиомера, представленного формулой (V').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (V''), где количество пуринового производного формулы (V') превышает количество пуринового производного формулы (V'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (V''), где количество пуринового производного формулы (V'') превышает количество пуринового производного формулы (V').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (V'').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) могут существовать в форме одного энантиомера, например того, который изображен или формулой (Va') или (Va'')



где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V).

Пуриновое производное формулы (Va') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Va''), когда группа А пуринового производного формулы (Va') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Va''), и когда группа D пуринового производного формулы (Va') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Va'').

Пуриновое производное формулы (Va'') представляет собой соответствующий противоположный энантиомер пуринового производного формулы (Va'), когда группа А пуринового производного формулы (Va'') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (Va'), и когда группа D пуринового производного формулы (Va'') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (Va').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (Va'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (Va'), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (Va''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где

пуриновые производные формулы (Va''), по существу, лишены их соответствующего противоположного энантиомера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Va') и пуринового производного формулы (Va''), где количество пуринового производного формулы (Va') превышает количество пуринового производного формулы (Va'').

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (Va') и пуринового производного формулы (Va''), где количество пуринового производного формулы (Va'') превышает количество пуринового производного формулы (Va').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде рацемической смеси пуринового производного формулы (V_a') и пуринового производного формулы (V_a'').

Пуриновое производное формулы (Va) представляет собой соответствующий другой аномер пуринового производного формулы (V), когда группа А пуринового производного формулы (Va') является такой же, как группа А пуринового производного формулы (V'), и когда группа D пуринового производного формулы (Va') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (V').

Пуринового производного формулы (V') является такой же, как группа D пуринового производного формулы (V').

Пуринового производное формулы (Va") является такой же, как группа B пуринового производного формулы (Va).

Пуринового производное формулы (Va") представляет собой соответствующий другой атомер пуринового производного формулы (V"), когда группа A пуринового производного формулы (Va) является такой же, как группа A пуринового производного формулы (V"), и когда группа D пуринового производного формулы (Va") является такой же, как группа D пуринового производного формулы (V").

Пуриновое производное формулы (V") является такой же, как группа А пуринового производного формулы (V")

В одном варианте осуществления пуриновых производных формулы (V) имеют формулу (Va'), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (Va'), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (Va''), изображенную выше, где A, B, C и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (Va''), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (V'), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (V'), по существу, лишены их соответствующего другого аномера.

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) имеют формулу (V''), изображенную выше, где А, В, С и D определены выше для пуриновых производных формулы (V) и где пуриновые производные формулы (V''), по существу, лишены их соответствующего другого атома.

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (Va'), где количество пуринового производного формулы (V') превышает количество пуринового производного формулы (Va').

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (Va'), где количество пуринового производного формулы (Va') превышает количество пуринового производного формулы (V').

В другом варианте осуществления пуриновых производных формулы (Va) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (V') и пуринового производного формулы (Va').

В одном варианте осуществления пуриновые производные формулы (Va) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V") и пуринового производного формулы (Va"), где количество пуринового производного формулы (V") превышает количество пуринового производного формулы (Va").

В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (Va) существуют в виде смеси пуринового производного формулы (V") и пуринового производного формулы (Va"), где количество пуринового производного формулы (Va") превышает количество пуринового производного формулы (V").

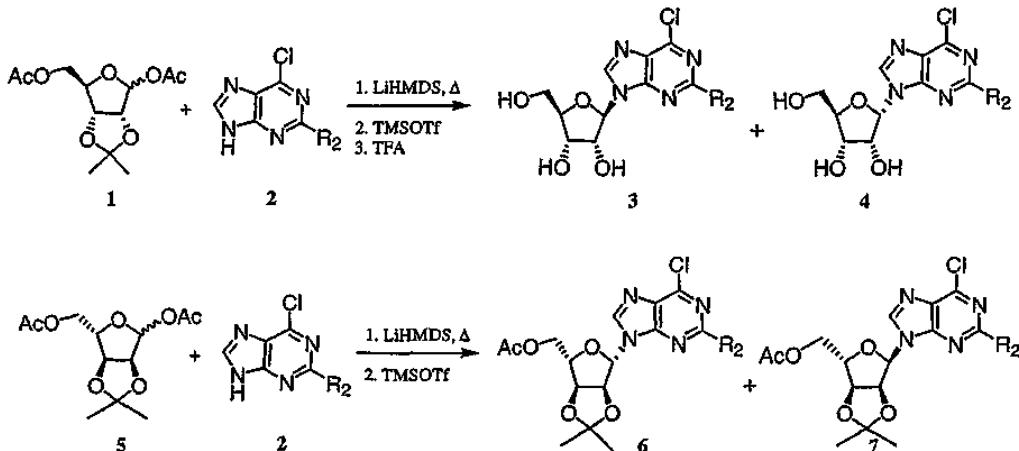
В другом варианте осуществления пуриновые производные формулы (V_a) существуют в виде равной смеси пуринового производного формулы (V'') и пуринового производного формулы (V_a'').

5.3. Способы получения пуриновых производных.

Пуриновые производные можно получить в соответствии с опубликованными способами (см. Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 35: 2363-2369, 1992; Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 37: 1720-1726, 1994; Cristalli et al., *J. Med. Chem.* 38: 1462-1472, 1995 и Camaioni et al., *Bioorg. Med. Chem.* 5: 2267-2275, 1997) или использованием синтетических процедур, представленных ниже в схемах 1-12.

На схеме 1 показаны способы получения нуклеозидных промежуточных соединений, которые можно использовать для получения пуриновых производных формул (Ia)-(Ih), (II)-(IV) и (V).

Схема 1

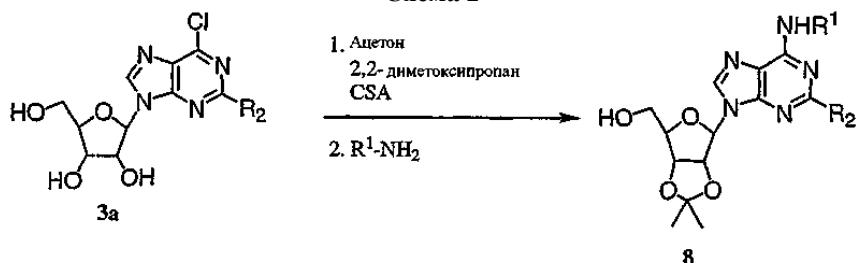


где R_2 представляет собой, как определено выше для пуриновых производных формул (Ia)-(Ih), (II)-(IV) и (V).

Защищенные соединение рибозы формулы 1 можно соединить с пуриновым соединением формулы 2, используя гексаметилдисилазид лития и триметилсилилтрифлат, с последующим удалением ацетонида, используя трифторуксусную кислоту, для получения нуклеозидных промежуточных соединений формулы 3 и их соответствующих других аномеров формулы 4. Аналогичным образом, диацетат рибозы формулы 5 можно соединить с соединением формулы 2, используя гексаметилдисилазид лития и триметилсилилтрифлат для получения защищенных ацетонидом промежуточных соединений формулы 6 и соответствующих других аномеров формулы 7.

На схеме 2 показан способ, который можно использовать для получения аденоzinовых промежуточных соединений формулы 8, которые можно использовать для получения пуриновых производных формул (Ia)-(Ie).

Схема 2

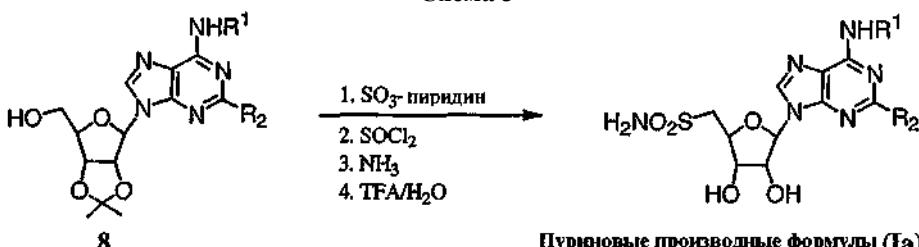


где R^1 и R^2 определены здесь выше для пуриновых производных.

Производное 6-хлораденоцина формулы 3a превращается в его 2',3'-ацитонид, используя ацетон и 2,2-диметоксипропан в присутствии камфорсульфоновой кислоты. Ацитонид может быть дополнительно дериватизирован с использованием амина формулы R^1-NH_2 в присутствии основания для представления соединений формулы 8.

На схеме 3 показан способ, который можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ia).

Схема 3



Пуриновые производные формулы (Ia)

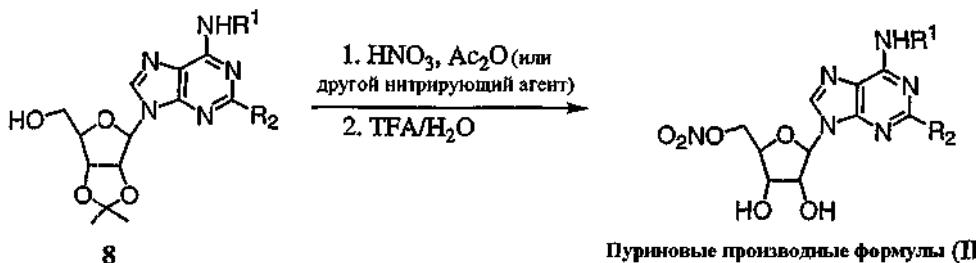
где R^1 и R^2 определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Ia).

Аденоzinовые промежуточные соединения формулы 8 могут превращаться в их аналоги 5'-сульфоновой кислоты, которые могут затем хлорироваться с использованием тионилхлорида для представления соответствующих 5'-хлорсульфонатных промежуточных соединений. Хлорсульфонатные промежуточные соединения могут затем взаимодействовать с аммиаком для представления соответствующих 5'-сульфонамидных промежуточных соединений. Удаление ацитонида с использованием TFA/воды

обеспечивает пуриновые производные формулы (Ia).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ib), описана на схеме 4.

Схема 4

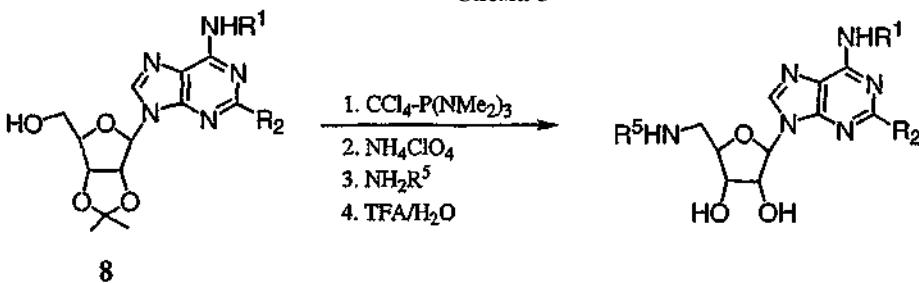


где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Ib).

Аденозиновые промежуточные соединения формулы 8 могут превращаться в их 5'-нитратные аналоги с использованием азотной кислоты в присутствии уксусного ангидрида или других нитрующих агентов, таких как MnCl/ONO_3 или нитронатрийтетрафторборат. Удаление ацетонида с использованием TFA/воды обеспечивает пуриновые производные формулы (Ib).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ic), описана на схеме 5.

Схема 5

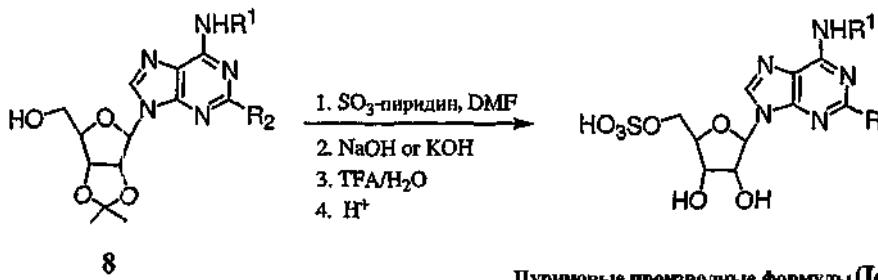


где R¹, R² и R⁵ определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Ic).

Аденозиновые промежуточные соединения формулы 8 могут превращаться в их 5'-алкоксифосфонийперхлоратные аналоги с использованием $\text{CCl}_4\text{-P}(\text{NMe}_2)_3$ с последующей обработкой продукта этой реакции пархлоратом аммония. В последующем промежуточные 5'-алкоксифосфонийперхлораты могут взаимодействовать с амином формулы NH_2R^5 для представления 5'-аминоаналогов. Удаление ацетонида с использованием TFA/воды обеспечивает пуриновые производные формулы (Ic).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Id), где R³ представляет собой $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$, описана на схеме 6.

Схема 6

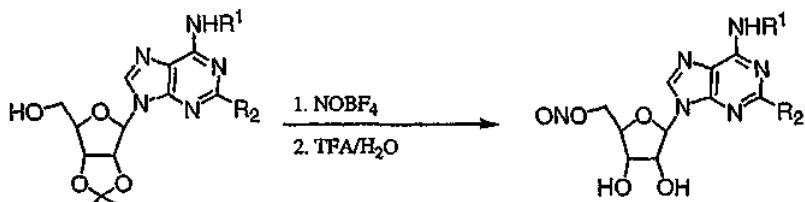


где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Id).

Аденозиновые промежуточные соединения формулы 8 можно обрабатывать комплексом триоксида серы-пиридина для представления соответствующего промежуточного соединения в виде пиридиновой соли 5'-сульфоновой кислоты. Затем промежуточное соединение в виде пиридиновой соли можно нейтрализовать с использованием NaOH или KOH с последующим удалением ацетонида с использованием TFA/воды для представления соответствующей натриевой или калиевой соли пуриновых производных формулы (Id), где R³ представляет собой $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$. Обработка натриевой или калиевой соли концентрированным водным раствором кислоты, такой как серная или хлористо-водородная кислота, представляет пуриновые производные формулы (Id), где R³ представляет собой $-\text{CH}_2\text{OSO}_3\text{H}$.

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Id), где R³ представляет собой -ONO, описана на схеме 7.

Схема 7



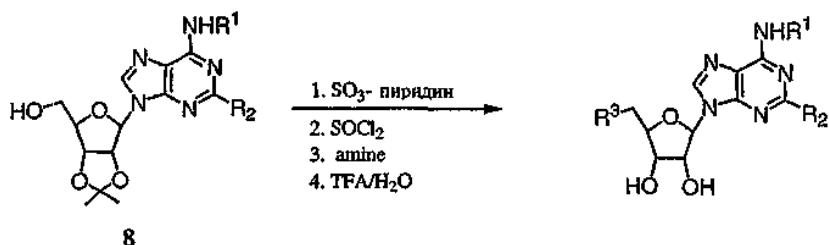
Пуриновые производные формулы (Id) где R³ представляет собой -CH₂ONO

где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Id).

Аденозиновые промежуточные соединения формулы 8 можно обрабатывать комплексом нитросо-нийтрафторбората для представления соответствующих нитрозооксипромежуточных соединений. Удаление ацетонида с использованием TFA/воды представляет пуриновые производные формулы (Id), где R³ представляет собой -CH₂ONO.

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ie), где R³ представляет собой -OSO₂NH(C₁-C₁₀-алкил), -OSO₂N(C₁-C₁₀-алкил)₂ или -OSO₂NH-арил, описана на схеме 8.

Схема 8



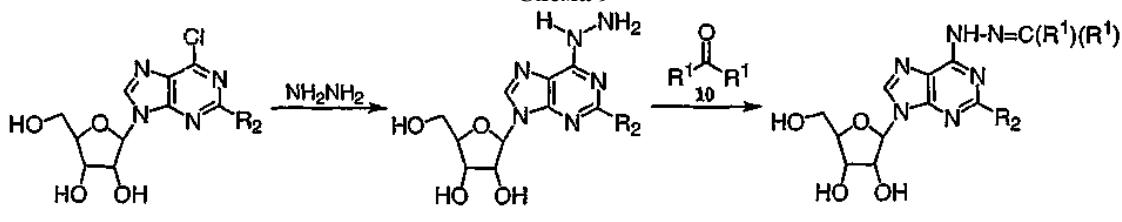
Пуриновые производные формулы (Ie)

где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (Ie).

Аденозиновые промежуточные соединения формулы 8 могут взаимодействовать с комплексом триоксида серы-пиридин для представления соответствующих промежуточных соединений 5'-сульфоновой кислоты, которые могут в последующем взаимодействовать с тионилхлоридом для представления 5'-хлорсульфонатных промежуточных соединений. Затем хлорсульфонатные промежуточные соединения могут взаимодействовать с амином формулы H₂N-(C₁-C₁₀-алкил), HN(C₁-C₁₀-алкил) или H₂N-арил для представления соответствующих 5'-хлорсульфонатных промежуточных соединений. Удаление ацетонида с использованием TFA/воды представляет пуриновые производные формулы (Ie), где R³ представляет собой -OSO₂NH(C₁-C₁₀-алкил), -OSO₂N(C₁-C₁₀-алкил)₂ или -OSO₂NH-арил.

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (II), описана на схеме 9.

Схема 9



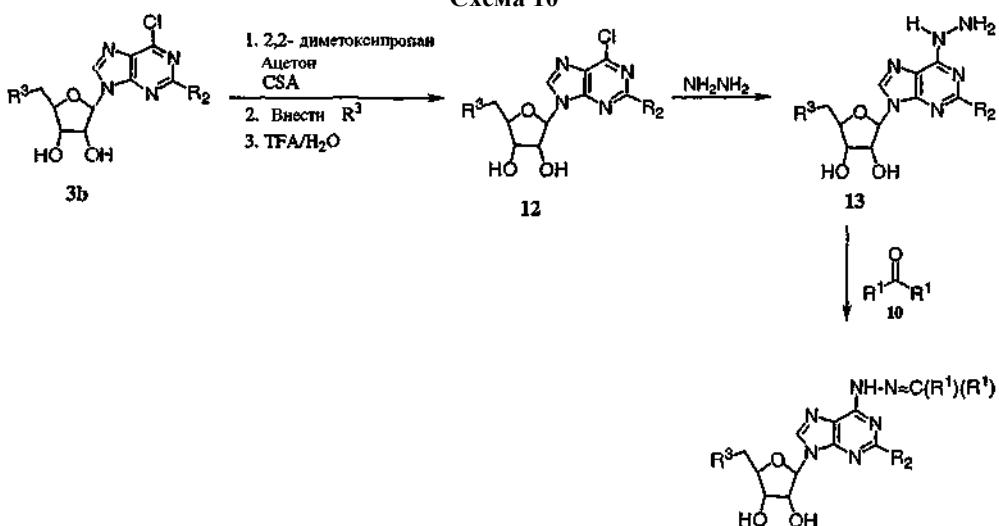
Пуриновые производные формулы (II)

где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (II).

6-Хлораденозиновые производные формулы 3a могут превращаться в их 6-гидразиновые производные формулы 9 после взаимодействия с гидразином. Соединения формулы 9 могут затем взаимодействовать с карбонильным соединением формулы 10 для представления пуриновых производных формулы (II).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (III), описана на схеме 10.

Схема 10



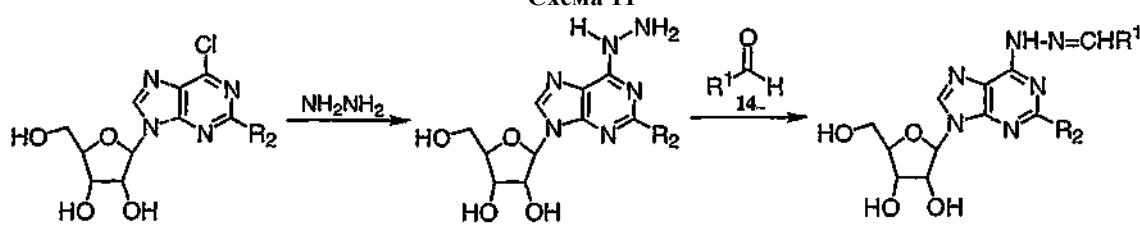
Пуриновые производные формулы (III)

где R¹, R² и R³ определены здесь выше для пуриновых производных формул (III).

Соединения формулы 3b могут быть защищены, поскольку их 2',3'-ацетонидные производные и их 5'-ОН группа могут быть превращены в группу R³, используя методологию, хорошо известную специалисту в области органического синтеза. Последующее удаление ацетонидного элемента с использованием TFA дает 6-хлораденозиновые соединения формулы 12, которые могут быть превращены в их 6-гидразинопроизводные формулы 13 с использованием гидразина. Гидразиносоединения формулы 13 можно затем обрабатывать карбонильным соединением формулы 10 для представления пуриновых производных формулы (III).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (IV), описана на схеме 11.

Схема 11



9

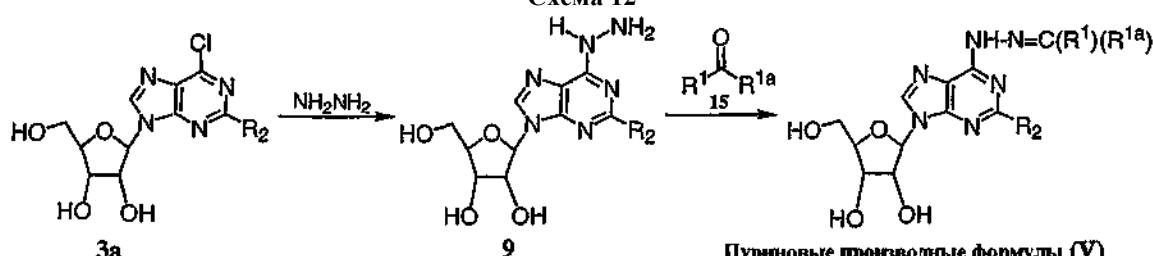
Пуриновые производные формулы (IV)

где R¹ и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (IV).

6-Хлораденозиновые производные формулы 3a могут быть превращены в их 6-гидразиновые производные формулы 9 после взаимодействия с гидразином. Соединения формулы 9 могут затем обрабатываться альдегидом формулы 14 для представления пуриновых производных формул (IV).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (V), описана на схеме 12.

Схема 12



9

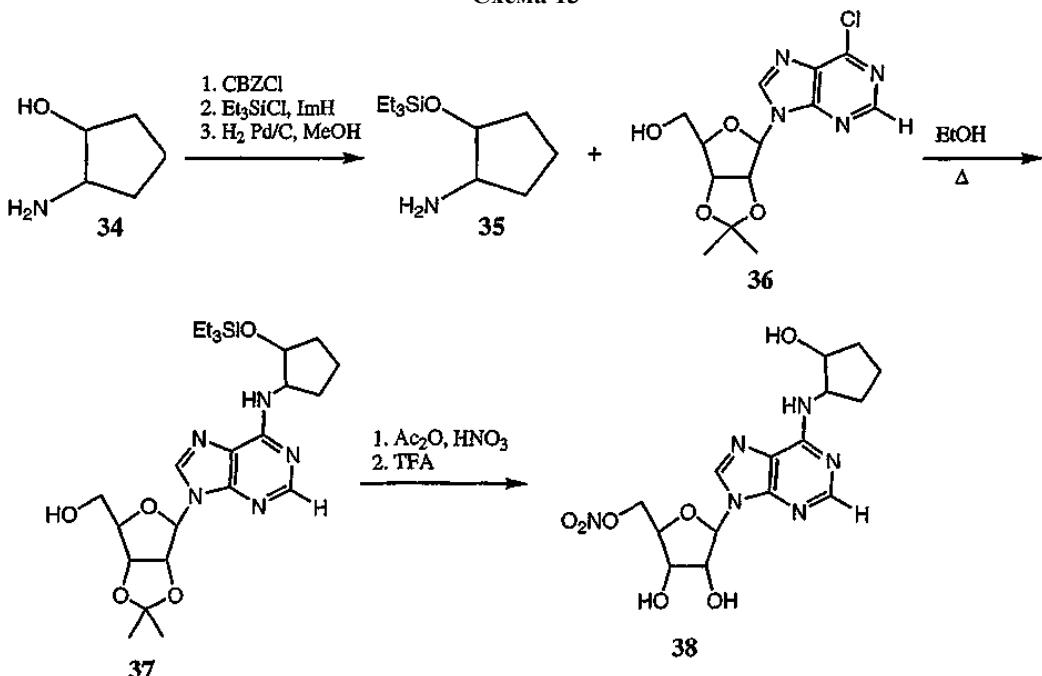
Пуриновые производные формулы (V)

где R¹, R^{1a} и R² определены здесь выше для пуриновых производных формулы (V).

6-Хлораденозиновые производные формулы 3a могут быть превращены в их 6-гидразиновые производные формулы 9 после взаимодействия с гидразином. Соединения формулы 9 могут затем обрабатываться карбонильным соединением формулы 15 для представления пуриновых производных формул (V).

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ih), где R¹ представляет собой циклопент-1-ол-2-ил, описана на схеме 13.

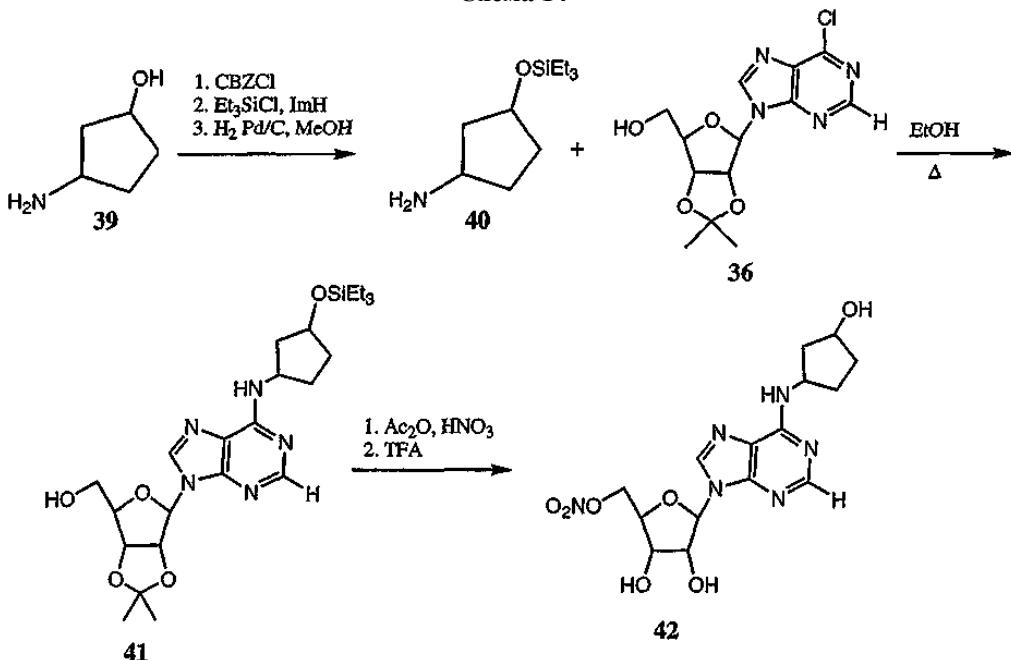
Схема 13



2-Аминоцикlopентанол (34) взаимодействует с карбобензоилоксихлоридом (CBZCl) для защиты аминофункциональности в виде его карбобензоилоксипроизводного. Затем группа OH карбобензоилоксипроизводного превращается в его соответствующий простой триэтилсilyловый эфир с использованием триэтилсilyлхлорида в присутствии имидазола. Затем карбобензоилоксизащитная группа удаляется катализитическим гидрированием с получением аминосоединения 35. Соединение 35 взаимодействует с соединением 36 в этаноле при кипячении с обратным холодильником с получением соединения 37, которое далее нитруется с использованием уксусного ангидрида/азотной кислоты, и затем взаимодействует с трифторуксусной кислотой для удаления ацетонидной группы и получения соединения 38.

Методология, которую можно использовать для получения пуриновых производных формулы (Ih), где R¹ представляет собой циклопент-1-ол-3-ил, описана на схеме 14.

Схема 14



3-Аминоцикlopентанол (39) взаимодействует с CBZCl для защиты аминофункциональности в виде его карбобензоилоксипроизводного. Группа OH карбобензоилоксипроизводного затем превращается в его соответствующий простой триэтилсilyловый эфир с использованием триэтилсilyлхлорида в присутствии имидазола. Карбобензоилоксизащитная группа затем удаляется катализитическим гидрированием с получением аминосоединения 40. Соединение 40 взаимодействует с соединением 36 в этаноле при кипячении в сосуде с обратным холодильником с получением соединения 41, которое далее нитруется с

использованием уксусного ангидрида/азотной кислоты, и затем взаимодействует с трифторуксусной кислотой для удаления ацетонидной группы и представления соединения 42.

5.4. Терапевтическое/профилактическое введение и композиции по изобретению.

Пуриновые производные, вследствие их активности, можно преимущественно применять в ветеринарии и в медицине. Как описано выше, пуриновые производные можно применять для:

- (i) лечения или профилактики состояния у нуждающегося в нем животного;
- (ii) снижения скорости метаболизма у животного или
- (iii) защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

При введении животному, пуриновые производные можно водить в качестве компонента композиции, которая включает физиологически приемлемый носитель или основу. Настоящие композиции, которые включают пуриновое производное, можно вводить перорально. Пуриновые производные можно также вводить любым другим удобным путем, например вливанием или болюсной инъекцией, путем всасывания через эпителиальные или слизисто-кожные выстилки (например, слизистую оболочку ротовой полости, прямой кишки или кишечника), и можно вводить вместе с другим биологически активным веществом. Введение может быть системным или местным. Можно использовать различные известные системы доставки, включая инкапсуляцию в липосомы, микрочастицы, микрокапсулы и капсулы.

Способы введения включают, но не ограничиваются, внутрикожное, внутримышечное, внутрибрюшинное, внутривенное, подкожное, интраназальное, эпидуральное, пероральное, сублингвальное, интрацеребральное, интравагинальное, трансдермальное, ректальное, ингаляционное введение или местное введение, в частности в уши, полость носа, глаза или кожу. В некоторых случаях введение приведет к высвобождению пуриновых производных в поток крови. Способ введения можно представить на усмотрение врача.

В одном варианте осуществления пуриновые производные вводятся перорально.

В другом варианте осуществления пуриновые производные вводятся внутривенно.

В другом варианте осуществления, когда пуриновые производные применяются для снижения скорости метаболизма животного, пуриновые производные можно вводить продолжительным внутривенным вливанием.

В других вариантах осуществления может быть желательным местное введение пуриновых производных. Это может быть достигнуто, например, но не в качестве ограничения, местным вливанием во время операции, местным нанесением, например в сочетании с раневой повязкой, после операции, инъекцией, посредством катетера, посредством суппозитории или клизмы или посредством имплантата, причем указанный имплантат представляет собой пористый, не пористый или гелеобразный материал, включая такие мембранны, как силиконовые мембранны или волокна.

В определенных вариантах осуществления может быть желательным введение пуриновых производных в центральную нервную систему, систему кровообращения или желудочно-кишечный тракт любым подходящим путем, включая внутрижелудочковую, подоболочечную инъекцию, параспинальную инъекцию, клизму, и инъекцию в периферический нерв. Внутрижелудочковая инъекция может облегчаться внутрижелудочковым катетером, например, присоединенным к резервуару, такому как резервуар Ommaya.

Можно также использовать легочное введение, например использованием ингалятора из распылителя и препартивной формы со средством в виде аэрозоля или посредством перфузии во фторуглероде или синтетическом легочном поверхностно-активном веществе. В определенных вариантах осуществления пуриновые производные могут включаться в препартивные формы в виде суппозиториев с обычными связывающими веществами и наполнителями, такими как триглицериды.

В другом варианте осуществления пуриновые производные можно доставлять в пузырьке, в частности липосоме (см. Langer, *Science*, 249: 1527-1533 (1990) и Treat or prevent et al., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer*, 317-327 и 353-365 (1989)).

В еще одном варианте осуществления пуриновые производные можно доставлять в системе контролируемого высвобождения или в системе длительного высвобождения (см., например, Goodson, in *Medical Applications of Controlled Release*, supra; vol. 2, p. 115-138 (1984)). Можно применять другие системы контролируемого высвобождения или длительного высвобождения, раскрытие в обзоре Langer, *Science*, 249: 1527-1533. В одном варианте осуществления можно использовать насос (Langer, *Science* 249: 1527-1533 (1990); Sefton, *CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14: 201 (1987); Buchwald et al., *Surgery* 88: 507 (1980) и Saudek et al., *N. Engl. J Med.* 321: 574 (1989)). В другом варианте осуществления можно использовать полимерные материалы (см. *Medical Applications of Controlled Release* (Langer и Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen и Ball eds., 1984); Ranger и Peppas, *J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 21: 61 (1983); Levy et al., *Science* 228:190 (1985); During et al., *Ann. Neural* 25: 351 (1989); и Howard et al., *J. Neurosurg.* 71: 105 (1989)).

В еще одном варианте осуществления система контролируемого или длительного высвобождения может помещаться вблизи мишени пуриновых производных, например спинного мозга, головного мозга, ободочной кишки, кожи, сердца, легких или желудочно-кишечного тракта, таким образом требуя лишь фракции системной дозы.

Настоящие композиции могут необязательно включать подходящие количество физиологически приемлемого наполнителя.

Такие физиологически приемлемые наполнители могут представлять собой такие жидкости, как вода или масла, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, такие как арахисовое масло, масло соевых бобов, минеральное масло, кунжутное масло и им подобные. Физиологически приемлемые наполнители могут представлять собой солевой раствор, смолу акации, желатин, крахмальную пасту, тальк, кератин, коллоидный диоксид кремния, мочевину и им подобные. Кроме того, можно использовать вспомогательные, стабилизирующие, загустители, смазывающие и красящие агенты. В одном варианте осуществления физиологически приемлемые наполнители являются стерильными при введении животному. Вода может представлять собой особенно полезный наполнитель, когда пуриновое производное вводится внутривенно. Солевые растворы и водные растворы декстрозы и глицерина можно также использовать в качестве жидких наполнителей, в частности, для инъекционных растворов. Подходящие физиологически приемлемые наполнители также включают крахмал, глюкозу, лактозу, сахарозу, желатин, солод, рис, муку, мел, силикагель, стеарат натрия, глицериномоностеарат, тальк, хлорид натрия, сущеное съятое молоко, глицерин, пропилен гликоль, воду, этанол и им подобные. При желании, настоящие композиции могут также содержать небольшие количества смачивающих или эмульгирующих агентов, стабилизирующих pH.

Настоящие композиции могут также принимать форму растворов, суспензий, эмульсий, таблеток, пилюль, лепешек, капсул, содержащих жидкости, порошки, препартивные формы длительного высвобождения, суппозитории, эмульсии, аэрозоли, спреи, суспензии или любой другой формы, подходящей для применения. В одном варианте осуществления композиция представлена в форме капсулы. Другие примеры подходящих физиологически приемлемых наполнителей описаны в руководстве Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro eds., 19th ed. 1995), включенном сюда в качестве ссылки.

В одном варианте осуществления препартивные формы пуриновых производных получают в соответствии с обычными процедурами в виде композиции, приспособленной для перорального введения людям. Композиции для пероральной доставки могут быть, например, в форме таблеток, пастилок, водных или масляных суспензий, гранул, порошков, капсул, сиропов или эликсиров. Перорально вводимые композиции могут содержать один или более агентов, например такие подслащающие вещества, как фруктоза, аспартам или сахарин; такие ароматизирующие вещества, как мята перечная, масло грушанки или вишня; красящие агенты и консервирующие вещества, для представления фармацевтического препарата с приятным вкусом. Более того, композиции в форме таблетки или пилюли могут быть покрыты для задержки разрушения и всасывания в желудочно-кишечном тракте, посредством этого обеспечивая длительное действие в течение продолжительного времени. Селективно проницаемые мембранны, окружающие осмотически активное вещество, приводящее в движение пуриновое производное, также подходят для орально вводимых композиций. В этих последних платформах жидкость из среды, окружающей капсулу, может поглощаться приводящим в движение соединением, которое набухает для смешения агента или композиции агента через отверстие. Эти платформы доставки могут обеспечить профиль, по существу, нулевого порядка доставки, в отличие от спайковых профилей препартивных форм немедленного высвобождения. Можно также использовать материал задержки времени, такой как глицериномоностеарат или глицеринстеарат. Оральные композиции могут включать стандартные наполнители, такие как манит, лактоза, крахмал, стеарат магния, сахарин натрия и карбонат магния. В одном варианте осуществления наполнители относятся к фармацевтическому сорту.

В другом варианте осуществления пуриновые производные могут быть включены в препартивную форму для внутривенного введения. Обычно композиции для внутривенного введения включают стерильный изотонический водный буфер. При необходимости, композиции могут также включать солюбилизирующий агент. Композиции для внутривенного введения могут необязательно включать местный анестетик, такой как лигнокайн, для уменьшения боли в участке инъекции. Компоненты композиций могут поставляться или отдельно, или смешанными в стандартной лекарственной форме, например в виде сухого лиофилизированного порошка или безводного концентрата в герметично запаянном контейнере, таком как ампула или саше, указывая на количество пуринового производного. Когда пуриновые производные предстоит вводить вливанием, они могут доставляться, например, во флаконе для вливаний, содержащем стерильную воду или солевой раствор фармацевтического сорта. Когда пуриновые производные вводятся инъекцией, может представляться ампула стерильной воды для инъекций или солевого раствора, так что ингредиенты можно смешивать перед введением.

Пуриновые производные можно вводить средствами контролируемого высвобождения или длительного высвобождения или устройствами доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области. Такие лекарственные формы можно применять для обеспечения контролируемого или длительного высвобождения одного или более активных ингредиентов, используя, например, гидропропилметилцеллюлозу, другие полимерные матрицы, гели, проницаемые мембранны, осмотические системы, многослойные покрытия, микрочастицы, липосомы, микросфера или их комбинацию для обеспечения желательного профиля высвобождения в варьирующихся пропорциях. Подходящие препартивные формы

контролируемого или длительного высвобождения, известные специалистам в данной области, включая те, которые описаны здесь, можно легко выбрать для применения с активными ингредиентами по изобретению. Таким образом, изобретение охватывает отдельные стандартные лекарственные формы, подходящие для орального ведения, такие как таблетки, капсулы, желатиновые капсулы и микрокапсулы, которые приспособлены для контролируемого или длительного высвобождения.

В одном варианте осуществления композиция контролируемого или длительного высвобождения включают минимально количество пуринового производного для лечения или профилактики состояния в минимальное количество времени. Преимущества композиций контролируемого или длительного высвобождения включают пролонгированную активность препарата, сниженную частоту введения и облегчение соблюдения пациентом схемы лечения. Кроме того, композиции контролируемого или длительно-го высвобождения могут благоприятно воздействовать на время начала действия или другие характеристики, такие как уровни в крови пуринового производного, и, таким образом, могут снизить частоту неблагоприятных побочных эффектов.

Композиции контролируемого или длительного высвобождения могут первоначально высвобождать количество пуринового производного, которое быстро дает желательный терапевтический или профилактический эффект и постепенно и контролируемо высвобождает другие количества пуринового производного для поддержания этого уровня терапевтического или профилактического эффекта в течение продолжительного времени. Для поддержания постоянного уровня пуринового производного в организме пуриновое производное может высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая заместит количество пуринового производного, метаболизируемого и выделяемого из организма. Контролируемое или длительное высвобождение активного ингредиента можно стимулировать разнообразными условиями, включая, но не ограничиваясь, изменения рН, изменения температуры, концентрацию или доступность ферментов, концентрацию или доступность воды или другие физиологические условия или соединения.

Количество пуриновых производных, которое эффективно для лечения или профилактики состояния, снижения скорости метаболизма животного или защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, можно определить стандартными клиническими методиками. Кроме того, для содействия идентификации оптимальных диапазонов доз, можно необязательно использовать анализы *in vitro* или *in vivo*. Точная доза, которую следует применять, может также зависеть от пути введения и тяжести состояния, подвергающегося лечению, и решение о выборе такой дозы может быть принято в соответствии с суждением медицинского работника. Однако подходящие количества эффективной дозировки находятся в диапазоне от примерно 10 мкг до примерно 5 г примерно через каждые 4 ч, хотя они обычно составляют примерно 500 мг или менее в каждые 4 ч. В одном варианте осуществления эффективная дозировка составляет примерно 0,01 мг, 0,5 мг, примерно 1 мг, примерно 50 мг, примерно 100 мг, примерно 200 мг, примерно 300 мг, примерно 400 мг, примерно 500 мг, примерно 600 мг, примерно 700 мг, примерно 800 мг, примерно 900, примерно 1 г, примерно 1,2 г, примерно 1,4 г, примерно 1,6 г, примерно 1,8 г, примерно 2,0 г, примерно 2,2 г, примерно 2,4 г, примерно 2,6 г, примерно 2,8 г, примерно 3,0 г, примерно 3,2 г, примерно 3,4 г, примерно 3,6 г, примерно 3,8 г, примерно 4,0 г, примерно 4,2 г, примерно 4,4 г, примерно 4,6 г, примерно 4,8 г, примерно 5,0 г через каждые 4 ч. Эквивалентные дозировки можно вводить в течение различных периодов времени, включая, но не ограничиваясь, примерно через каждые 2 ч, примерно через каждые 6 ч, примерно через каждые 8 ч, примерно через каждые 12 ч, примерно через каждые 24 ч, примерно через каждые 36 ч, примерно через каждые 48 ч, примерно через каждые 72 ч, примерно 1 раз/неделю, примерно 1 раз/2 недели, примерно 1 раз/3 недели, примерно 1 раз/месяц и примерно 1 раз/2 месяца. Количество и частоту дозировок, соответствующих завершенному курсу лечению, можно определить в соответствии с заключением медицинского работника. Описанные здесь количества эффективных дозировок относятся к общим введенным количествам; т.е. если вводится более одного пуринового производного, то количества эффективных дозировок соответствуют общему введенному количеству.

Количество пуринового производного, которое эффективно для лечения или предотвращения состояния или защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, обычно находится в диапазоне от примерно 0,01 до примерно 100 мг/кг массы тела/день, в одном варианте осуществления от примерно 0,1 до примерно 50 мг/кг массы тела/день и в другом варианте осуществления от примерно 1 до примерно 20 мг/кг массы тела/день.

Количество пуринового производного, которое эффективно для снижения скорости метаболизма животного, обычно находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 10 мг/кг массы тела/день, в одном варианте осуществления от примерно 0,1 до примерно 5 мг/кг массы тела/день и в другом варианте осуществления от примерно 1 до примерно 2,5 мг/кг массы тела/день.

Когда пуриновое производное представляет собой компонент раствора, который можно применять для поддержания жизнеспособности органа *ex vivo*, то концентрация пуринового производного в растворе, которая эффективна для поддержания жизнеспособности органа, составляет от примерно 1 нМ до примерно 1 мМ.

Пуриновые производные можно анализировать *in vitro* или *in vivo* на желательную терапевтическую или профилактическую активность перед применением у людей. Системы моделей у животных можно использовать для демонстрации безопасности и эффективности.

Настоящие способы для лечения или предотвращения состояния или защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии могут, кроме того, включать введение другого терапевтического средства животному, которому вводится пуриновое производное. В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство вводится в эффективном количестве.

Эффективные количества других терапевтических средств хорошо известны специалистам в данной области. Однако определение оптимального диапазона эффективного количества другого терапевтического средства находится в полне в пределах компетенции специалиста в данной области. В одном варианте осуществления изобретения, где другое терапевтическое средство вводится животному, эффективное количество пуринового производного меньше, чем эффективное количество было бы, если бы другое терапевтическое средство не вводилось. В этом случае, без связи с теорией, считается, что пуриновые производные и другое терапевтическое средство действуют синергически.

В одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противовоспалительное средство. Примеры полезных противовоспалительных средств включают, но не ограничиваются, такие адренокортикоиды, как кортизол, кортизон, фторкортизон, преднизон, преднизолон, ба-метилпреднизолон, триамсинолон, бетаметазон и дексаметазон; и такие нестериоидные противовоспалительные средства (NSAID), как аспирин, ацетаминофен, индометацин, сулиндак, толметин, диклофенак, кеторолак, ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, фенопрофен, оксапрозин, мефенамовая кислота, меклофенамовая кислота, пироксикам, мелоксикам, набуметон, рофекоксиб, целекоксиб, этодолак и нимесулид.

В другом варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противодиабетическое средство. Примеры полезных противодиабетических средств включают, но не ограничиваются, глюкагоны; соматостатин; диазоксид; сульфонилмочевины, такие как толбутамид, ацетогексамид, толазамид, хлорпропамид, глибенкламид, глипизид, гликлазид и шлимиепирид; средства, стимулирующие секрецию инсулина, такие как репаглинид и натеглинид; бигуаниды, такие как метформин и фенформин; тиазолидиндоны, такие как пиоглитазон, росиглитазон и троглитазон; и ингибиторы α -глюкозидазы, такие как акарбоза и миглитол.

В еще одном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой средство против сердечно-сосудистых заболеваний. Примеры полезных средств против сердечно-сосудистых заболеваний включают, но не ограничиваются, карнитин; тиамин; лидокаин; амиодарон; прокаинамид; мексилетин; бретилий тосилат; пропранолол; сotalол; и антагонисты мускариновых рецепторов, такие как атропин, скополамин, гоматропин, тропикамид, пирензипин, ипратропий, тиотропий и толтеродин.

В другом варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой анальгетическое средство. Примеры полезных анальгетических средств включают, но не ограничиваются, бупроперорфин, меперидин, морфин, кодеин, пропокси芬, фентанил, суфентанил, эторфин гидрохлорид, гидрокодек, гидроморфон, налбуфин, буторфанол, оксицодон, аспирин, ибупрофен, напроксен натрий, ацетаминофен, ксилазин, метадомидин, капрофин, напросин и пентазоцин.

В определенном варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой бупренорфин.

В другом варианте осуществления другое терапевтическое средство представляет собой противорвотное средство. Примеры полезных противорвотных средств включают, но не ограничиваются, метоклопрамид, домперидон, прохлорперазин, прометазин, хлорпромазин, триметобензамид, ондансетрон, гранисетрон, гидроксизин, ацетиллейцин, моноэтаноламин, ализаприл, азасетрон, бензхинамид, биэтанутин, бромоприл, букилизин, клебоприл, циклизин, дименгидринат, дифенидол, долосетрон, меклизин, металллатал, метопимазин, набилон, оксипернидил, пипамазин, скополамин, супирид, тетрагидроканнабинол, тиэтилпираzin, тиопроперазин, трописетрон или их смеси.

Пуриновое производное и другое терапевтическое средство могут действовать дополнительно или, в одном варианте осуществления, синергически. В одном варианте осуществления пуриновое производное вводится одновременно с другим терапевтическим средством. В одном варианте осуществления можно вводить композицию, включающую эффективное количество другого терапевтического средства. Альтернативно, можно одновременно вводить композицию, включающую эффективное количество пуринового производного, и другую композицию, включающую эффективное количество другого терапевтического средства. В другом варианте осуществления эффективное количество пуринового производного вводится перед введением или вслед за введением эффективного количества другого терапевтического средства. В этом варианте осуществления пуриновое производное вводится, в то время как другое терапевтическое средство оказывает свой терапевтический эффект или другое терапевтическое средство вводится, в то время как пуриновое производное оказывает свой профилактический или терапевтический эффект для лечения или профилактики состояния, снижения скорости метаболизма у животного или защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

Композицию по изобретению можно получить, используя способ, включающий смешивание пуринового производного и физиологически приемлемый носитель или наполнитель. Смешивание можно осуществить, используя способы, хорошо известные для смешивания соединения (или соли) и физиологически приемлемого носителя или наполнителя.

5.6. Виды терапевтического и профилактического применения пуриновых производных.

5.6.1. Лечение или профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Сердечно-сосудистые заболевания можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного.

Сердечно-сосудистые заболевания, которые можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, атеросклероз, застойную сердечную недостаточность, циркуляторный шок, кардиомиолатию, трансплантацию сердца, кардиоплегию и сердечную аритмию.

В одном варианте осуществления сердечно-сосудистое заболевание представляет собой сердечную аритмию, застойную сердечную недостаточность, циркуляторный шок и кардиомиопатию.

В одном варианте осуществления сердечная аритмия представляет собой тахикардию или идиотическую аритмию.

В другом варианте осуществления способы лечения сердечно-сосудистых заболеваний можно использовать для превращения сердечной аритмии в нормальный синусовый ритм.

В еще одном варианте осуществления тахикардия представляет собой мерцательную аритмию, суправентрикулярную тахикардию, трепетание предсердий, пароксизмальную суправентрикулярную тахикардию, пароксизмальную предсердную тахикардию, синусовую тахикардию, атриовентрикулярную узловую циркулирующую тахикардию или тахикардию, вызванную синдромом Вольфа-Паркинсона-Уайта.

В еще одном варианте осуществления способы лечения тахикардии можно использовать для снижения частоты сокращений желудочков животного до частоты не менее чем примерно 40 сокращений/мин. В определенном варианте осуществления способы можно использовать для снижения частоты сокращений желудочков до частоты от примерно 100 до примерно 60 сокращений/мин.

5.6.2. Защита сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

В одном варианте осуществления изобретение представляет способы вызывания кардиоплегии, включающий введение нуждающемуся в ней животному эффективного количества вызывающего кардиоплегию средства и пуринового производного. Вызывающие кардиоплегию средства, которые можно применять в настоящем изобретении, включают, но не ограничиваются, хлорид калия, прокаин, лидокаин, новокаин, бупивокайн, никорандил, пинацидил, галотан, раствор Св. Томаса, раствор Фремеса, 2,3-бутандионмоноксим и эсмолол.

В одном варианте осуществления вызывающее кардиоплегию средство представляет собой лидокаин.

В одном варианте осуществления вызывающее кардиоплегию средство и пуриновое производное присутствуют внутри одной и той же композиции. Настоящие способы для вызывания кардиоплегии можно использовать для предотвращения или минимизации повреждения миокарда, которое может возникнуть во время кардиоплегии.

В еще одном варианте осуществления изобретение представляет способы защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному эффективного количества:

- (а) вызывающее кардиоплегию средство и
- (б) пуриновое производное.

В одном варианте осуществления вызывающее кардиоплегию средство вводится перед введением пуринового производного.

В другом варианте осуществления пуриновое производное вводится перед введением вызывающего кардиоплегию средства.

В еще одном варианте осуществления вызывающее кардиоплегию средство и пуриновое производное вводятся одновременно.

В другом варианте осуществления вызывающее кардиоплегию средство и пуриновое производное вводятся так, что пуриновое производное оказывает его профилактический эффект защиты против повреждения миокарда, в то время как вызывающее кардиоплегию средство оказывает свой кардиоплегический эффект.

5.6.3. Лечение или профилактика неврологических расстройств.

Неврологическое расстройство можно лечить или предотвращать введением эффективного количества пуринового производного.

Неврологические расстройства, которые можно лечить или предотвращать введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, судорожное расстройство, такое как эпилепсия; боль, включая острую послеоперационную боль, раковую боль, нейропатическую боль, боль при хирургической операции, боль при схватках во время родов, психогенный болевой синдром и головную боль, включая мигреневую головную боль и «гистаминовую» головную боль; делирий

и деменцию, такую как соматическая деменция Леви, болезнь Альцгеймера, болезнь Пика или болезни Крейтцфельдта-Якобса; расстройство сна, такое как бессонница, гиперсomnia, синдром апноэ во сне, синдром усталости ног или парасомния; расстройство черепных нервов, такое как паралич Бэла; расстройство движения, такое как трепор, дистония, синдром Туреметта, миоклонус, болезнь Хантингтона, кортико-базальная дегенерация, хорея, двигательное расстройство, вызванное лекарственными препаратами, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Паркинсона или паркинсоновский синдром, такой как множественная системная атрофия, болезнь Вильсона или состояние множественных инфарктов; демиелинизирующее заболевание, такое как рассеянный склероз или боковой амиотрофический склероз; нервно-мышечные заболевания, такие как мышечная дистрофия; цереброваскулярные заболевания, такие как инсульт; нейроофтальмологическое расстройство; и психиатрическое расстройство, включая, но не ограничиваясь, соматоформные расстройства, такие как ипохондрия или соматическое дисморфическое расстройство; диссоциационные расстройства, такие как паническое расстройство, фобические расстройства или навязчиво-компульсивные расстройства; расстройства настроения, такие как депрессия или биполярные расстройства; расстройства личности; психосексуальные расстройства; суициальное поведение; шизофрения; кратковременное психотическое расстройство и расстройство с бредом.

В одном варианте осуществления подвергаемое лечению или профилактике неврологическое расстройство представляет собой эпилепсию, боль или инсульт.

В одном варианте осуществления настоящие способы для лечения боли, кроме того, включают введение дополнительного анальгетического средства. В определенном варианте осуществления дополнительное анальгетическое средство представляет собой бупренорфин.

5.6.4. Лечение или профилактика ишемического состояния.

Ишемическое состояние можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного.

Ишемические состояния, которые можно лечить или предотвращать введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, ишемию миокарда, ишемию печени, ишемию, связанную с поражением брыжеечных артерий, ишемию кишечника, инфаркт миокарда, крайнюю степень ишемии конечностей, хроническую крайнюю степень ишемии конечностей, острую сердечную ишемию и ишемическую болезнь центральной нервной системы, такую как инсульт или церебральная ишемия.

В одном варианте осуществления ишемическое состояние представляет собой ишемию миокарда, стабильную стенокардию, нестабильную стенокардию, ишемическую болезнь сердца или церебральную ишемию.

5.6.5. Лечение или профилактика реперфузионного повреждения.

Реперфузионное повреждение можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного. Реперфузионное повреждение может возникнуть в результате естественно встречающегося эпизода, такого как инфаркт миокарда или инсульт или во время хирургической процедуры, когда кровоток в сосудах преднамеренно или не преднамеренно блокируется.

Реперфузионные повреждения, которые можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, кишечное реперфузионное повреждение и реперфузионное повреждение, возникающее в результате искусственного кровообращения, операции по поводу аневризм торакоабдоминальной аорты, операции по поводу эндартерэктомии сонных артерий или геморрагического шока.

В одном варианте осуществления реперфузионное повреждение возникает в результате операции в условиях искусственного кровообращения, аневризмы торакоабдоминальной аорты, операции каротидной эндартерэктомии или геморрагического шока.

5.6.6. Лечение или профилактика сахарного диабета.

Диабет можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного.

Типы диабета, которые можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, диабет типа I (инсулинзависимый сахарный диабет), диабет типа II (инсулиннезависимый сахарный диабет), гестационный диабет, инсулинопатию, диабет вследствие заболеваний поджелудочной железы, диабет, связанный с другим эндокринным заболеванием (таким как синдром Кушинга, акромегалия, феохромоцитома, глюкагонома, первичный альдостеронизм или соматостатинома), синдром устойчивости к инсулину типа А, синдром устойчивости к инсулину типа В, липатрофический диабет и диабет, вызванный β -клеточными токсинами.

В одном варианте осуществления диабет представляет собой сахарный диабет типа I.

В другом варианте осуществления диабет представляет собой сахарный диабет типа II.

5.6.7. Способы снижения скорости метаболизма у животного.

В одном варианте осуществления изобретение представляет способы снижения метаболизма у животного, включающие введение нуждающемуся в нем животному некоторого количества пуринового производного, которое эффективно для замедления скорости метаболизма у животного.

Снижение скорости метаболизма у животного используется для замедления частоты сердечных сокращений у животного во время операций на сердце; защиты тканей животного от повреждения во время операций, в частности операций на сердце или мозге, снижения внутричерепной гипертензии, вызванной у животного повреждением мозга; или для вызывания гибернации у животного.

Соответственно, настоящее изобретение охватывает способы замедления частоты сердечных сокращений животного во время операций на сердце; защиты тканей животного от повреждения во время операций, в частности операций на сердце или мозге, снижения внутричерепной гипертензии, вызванной у животного повреждением мозга; или для вызывания гибернации у животного, причем способы включают введение эффективного количества пуринового производного нуждающемуся в нем животному.

Снижение скорости метаболизма у животного можно также использовать для снижения скорости потребления кислорода у животного. Соответственно, настоящее изобретение представляет способы снижения скорости потребления кислорода у животного, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному необходимого количества пуринового производного, которое эффективно для снижения скорости потребления кислорода у животного. Снабжение животного кислородом может быть нарушено вследствие:

- (i) медицинской процедуры, такой как операция на сердце, операция на мозге, трансплантация органов, механическая окклюзия сосудистого снабжения или стеноз сосудов;
- (ii) расстройства или медицинского состояния, такого как ишемия, дыхательное расстройство, дыхательная недостаточность, легочное расстройство, анемия, анафилактический шок, геморрагический шок, дегидратация, компартментальный синдром, внутрисосудистый тромбоз, септический шок, муковисцедоз, рак легких, инсульт, ожог или кишечное кровотечение;
- (iii) травмы, такой как утопление, травма в результате раздавливания одной или более конечностей или асфиксия;
- (iv) патологии дыхательных путей вследствие астмы, опухоли, повреждения легких или повреждения трахеи;
- (v) внешнего сдавливания одного или более кровеносных сосудов; или
- (vi) эндогенной обструкции одного или более кровеносных сосудов.

Снижение скорости потребления кислорода у животного можно использовать для лечения или предотвращения повреждения ткани или инсульта в результате неадекватного снабжения кислородом клетки, ткани, органа или системы органов.

В одном варианте осуществления скорость потребления кислорода у животного снижается для увеличения неотложной реанимации у травмированного животного.

В другом варианте осуществления скорость потребления кислорода у животного снижается перед операцией на сердце или во время нее. В определенном варианте осуществления животное представляет собой ребенка, подвергающегося педиатрической операции на сердце.

В другом варианте осуществления скорость потребления кислорода у животного снижается для лечения дыхательной недостаточности животного.

В одном варианте осуществления скорость потребления кислорода у животного снижается для содействия тканевому метаболизму у животного, у которого дыхание и вентиляция легких облегчается аппаратом искусственной вентиляции легких. В определенном варианте осуществления животное, у которого дыхание и вентиляция легких облегчается аппаратом искусственной вентиляции легких, представляет собой человека пожилого возраста. В другом определенном варианте осуществления животное, у которого дыхание и вентиляция легких облегчается аппаратом искусственной вентиляции легких, представляет собой недоношенного ребенка.

В одном варианте осуществления орган может храниться *ex vivo* в композиции, включающей эффективное количество пуринового производного. Композицию можно использовать для сохранения жизнеспособности органа после удаления у донора и перед тем как орган пересажен реципиенту. В одном варианте осуществления донор и реципиент являются одинаковыми.

В другом варианте осуществления эффективное количество пуринового производного можно вводить животному, ожидающему трансплантацию органа, для снижения скорости потребления кислорода у животного перед трансплантацией органа или во время нее.

Снижение скорости метаболизма у животного также можно использовать для снижения внутренней температуры тела животного. Соответственно, настоящее изобретение представляет способы снижения внутренней температуры тела животного, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному количества пуринового производного, которое эффективно для снижения внутренней температуры тела животного.

В одном варианте осуществления внутренняя температура тела животного снижается до температуры от примерно 34 до примерно 4°C. В определенных вариантах осуществления внутренняя температура тела животного снижается примерно до 34°C, примерно до 30°C, примерно до 25°C, примерно до 20°C, примерно до 15°C, примерно до 10°C или примерно до 4°C.

В определенном варианте осуществления внутренняя температура тела животного снижается для провокации терапевтической гипотермии.

5.6.8. Лечение или предотвращение ожирения.

Ожирение можно лечить или предотвратить введением эффективного количества пуринового производного.

Типы ожирения, которые можно лечить или предотвращать введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, андроидное ожирение, гиноидное ожирение, абдоминальное ожирение, ожирение, вызванное рационом питания, ожирение, вызванное жиром, гипоталамическое ожирение, патологическое ожирение, мультигенное ожирение, и висцеральное ожирение.

В одном варианте осуществления ожирение представляет собой андроидное ожирение.

5.6.9. Лечение или предотвращение гипотрофии.

В одном варианте осуществления изобретение представляет способы для лечения или предотвращения гипотрофии, включающие введение нуждающемуся в нем животному необходимого количества пуринового производного, которое эффективно для лечения или предотвращения гипотрофии.

Типы гипотрофии, которые можно лечить или предотвращать введением эффективного количества пуринового производного, включают, но не ограничиваются, хроническую гипотрофию, синдром раковой кахексии и синдром гипотрофии при СПИДе.

6. Примеры

Материалы.

³H]NECA получали от Du Pont NEN, Dreieich, Germany. Другие немеченные агонисты и антагонисты аденоzinовых рецепторов можно получить от RBI, Natick, Massachusetts. 96-лучное устройство фильтровальной микропластины получали от Millipore, Eschborn, Germany. Пенициллин (100 ед./мл), стрептомицин (100 мкг/мл), L-глутамин и G-418 получали от Gibco-Life Technologies, Eggenstein, Germany. Другие материалы получали, как описано Klotz et al., J. Biol Chem., 260: 14659-14664, 1985; Lohse et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 336: 204-210, 1987 и Klotz et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 357: 1-9, 1998.

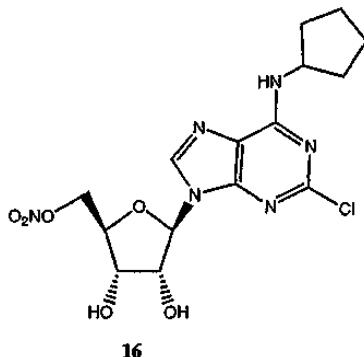
Общие методы.

Спектры протонного ядерного магнитного резонанса (ЯМР) получали с помощью спектрофотометра Varian 300 МГц и химические сдвиги представляются в частях на миллион (м.д.). Соединения характеризовали на основании данных ЯМР и масс-спектрального (MS) анализа.

6-Хлораденозин и 2',3',5'-триацетокси-2,6-дихлораденозин приобретали у TRC, Ontario, Canada; 2',3'-изопропилиденаденозин и 2-хлораденозин приобретали у ACROS Organic, USA.

6.1. Пример 1.

Синтез соединения 16



2-Хлор-N⁶-цикlopентиладенозин.

2',3',5'-Триацетокси-2,6-дихлораденозин (1,5 г) и цикlopентиламин (8 экв.) разбавляют этанолом (50 экв.) и полученный раствор кипятят с обратным холодильником в течение примерно 15 ч, затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме с образованием неочищенного остатка, который разбавляют смесью этилацетата и воды и переносят в делительную воронку. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищают флэш-хроматографией на колонке с силикагелем (8% MeOH-дихлорметан в качестве элюента) с получением 2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозина (0,948 г).

MC m/z 370,32 [M+H]⁺.

2',3'-Изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозин.

2-Хлор-N⁶-цикlopентиладенозин (900 мг, полученный на предыдущей стадии) и 2,2-диметоксипропан (10 экв.) разбавляют ацетоном (15 мл), к полученному раствору добавляют D-камфорсульфоновую кислоту (1 экв.) и полученную реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют смесью насыщенного водного NaHCO₃ и этилацетата и переносят в делительную воронку. Органический

слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищают, используя флэш-хроматографию на колонке силикагеля (используя 5% MeOH-дихлорметан в качестве элюента) с получением 2',3'-изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозина (0,905 г).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1,36 (с, 3Н), 1,62 (с, 3Н), 1,66-2,16 (м, 9Н), 3,78 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 3,98 (д, J=12,9 Гц, 1Н), 4,51 (широк.с, 1Н), 4,55-4,60 (м, 1Н), 5,09-5,17 (м, 2Н), 5,81 (широк.с, 1Н), 7,25 (с, 1Н), 7,89 (с, 1Н).

2',3'-Изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрат.

Раствор азотной кислоты (2,0 мл, 60%) медленно добавляют в течение периода 30 мин уксусному ангидриду (16,0 мл) при температуре от -10 до 10°C (используя охлаждающую баню с ацетонитрилом-СО₂) и реакционной смеси дают возможность перемешиваться при от -10 до 10°C в течение 10 мин. Затем реакционную смесь охлаждают до -30°C и затем медленно добавляют раствор 2',3'-изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозина (665 мг, 0,0016 моль, полученный на предыдущей стадии) в уксусном ангидриде (8,0 мл). После завершения добавления полученной реакционной смеси дают возможность нагреться до -5°C и контролируют, используя TLC (тонкослойную хроматографию, растворитель 5% MeOH-CH₂Cl₂ или 70% EtOAc-гексан). Когда реакция завершается, реакционную смесь медленно выливают в ледяную смесь насыщенного водного NaHCO₃ (300 экв. в 75 мл воды) и этилацетата (60 мл). Органический слой отделяют, и водный слой подвергают реэкстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищают, используя флэш-хроматографию на колонке (5% метанол-дихлорметан в качестве элюента) с получением 2',3'-изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрата (0,435 г).

¹Н ЯМР (CDCl₃, 300 МГц): δ 1,38 (с, 3Н), 1,59 (с, 3Н), 1,66-2,13 (м, 9Н), 4,50-4,55 (м, 1Н), 4,71-4,83 (м, 2Н), 5,14-5,17 (м, 1Н), 5,31 (д, J=5,7 Гц, 1Н), 6,04 (с, 1Н), 7,24 (с, 1Н), 7,81 (с, 1Н).

MC m/z 455,44 [M+H]⁺.

Соединение 16.

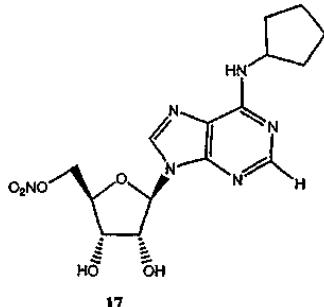
2',3'-Изопропилиден-2-хлор-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрата (0,435 г, полученный на предыдущей стадии) разбавляют TFA (20 мл) и водой (5 мл) и полученному раствору дают возможность перемешиваться в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и полученный раствор концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный остаток разбавляют этилацетатом, переносят в делительную воронку, промывают насыщенным водным раствором бикарбоната, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме. Полученный неочищенный остаток очищают фланш-хроматографией на колонке силикагеле (используя 10% метанол-дихлорметан в качестве элюента) с получением соединения 16 (0,250 г).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,52-1,95 (м, 9Н), 4,13-4,24 (м, 2Н), 4,55-4,58 (м, 1Н), 4,73-4,85 (м, 2Н), 5,50 (широк.с, 1Н), 5,61 (широк.с, 1Н), 5,84 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,33 (широк.с, 2Н).

MC m/z 414,85 [M+H]⁺.

6.2. Пример 2.

Синтез соединения 17



N⁶-Цикlopентиладенозин.

Раствор 6-хлораденозина (43 г) и цикlopентиламина (5 экв.) в этаноле (50 экв.) кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток разбавляют водой (400 мл) и этилацетатом (400 мл). Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (2×400 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×200 мл), сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и сушат в вакууме с получением твердого вещества, которое суспензируют в MeOH (400 мл), фильтруют и сушат с получением N⁶-цикlopентиладенозина (43,8 г).

2',3'-Изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозин.

N⁶-Цикlopентиладенозин (43 г) разбавляют ацетоном (75 экв.), к полученному раствору добавляют 2,2-диметоксипропан (5 экв.) с последующим добавлением D-камфорсульфоновой кислоты (1 экв.) и полученной реакционной смеси дают возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение

3 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме и полученный остаток разбавляют этилацетатом, затем нейтрализуют до pH 7,0, используя концентрированный водный NaHCO₃. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия, концентрируют и сушат с получением твердого вещества, которое суспендируют в гексане (250 мл), фильтруют, промывают гексаном и сушат в вакууме с получением 2',3'-изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозина (43 г).

2',3'-Изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрат.

Уксусный ангидрит (22 экв.) медленно добавляют к перемешанному раствору азотной кислоты (5 экв., 63%) при -10°C (используя баню с ацетонитрилом-СО₂ для охлаждения) в течение 4 ч при поддержании температуры реакции от -5 до 5°C во время добавления. Полученный раствор охлаждают до -20°C и медленно добавляют раствор 2',3'-изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозина (18,250 г, 0,048 моль) в уксусном ангидриде (37 мл, 8 экв.). Полученную реакционную смесь перемешивают при от -15 до -5°C в течение 1 ч, полученную реакционную смесь медленно выливают в ледяной водный раствор NaHCO₃ (168 г в 800 мл воды) и этилацетата (350 мл) и полученный раствор перемешивают в течение 5 мин. Органический слой отделяют и водный слой экстрагируют этилацетатом (350 мл). Объединенные органические слои промывают водой и сушат над сульфатом натрия, концентрируют в вакууме и очищают фланш-хроматографией на колонке силикагеля, используя 70% этилацетат-гексан в качестве элюента для представления 2',3'-изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрата (14,9 г).

Соединение 17.

2',3'-Изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозин-5'-нитрат (4,8 г) разбавляют смесью TFA (20 мл) и воды (5 мл) и полученному раствору дают возможность перемешиваться в течение 30 мин при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и концентрируют в вакууме. Полученный остаток разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната, и органический слой сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением твердого остатка белого цвета, который сушат в вакууме и затем перекристаллизуют из холодного этанола с получением соединения 17 (3,1 мг).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,49-1,58 (м, 4H), 1,66-1,72 (м, 2H), 1,89-1,94 (м, 2H), 4,12-4,17 (м, 1H), 4,28-4,33 (м, 1H), 4,48 (шир.с, 1H), 4,65-4,87 (м, 3H), 5,5 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,63 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,91 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,75 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (шир.с, 1H), 8,30 (с, 1H).

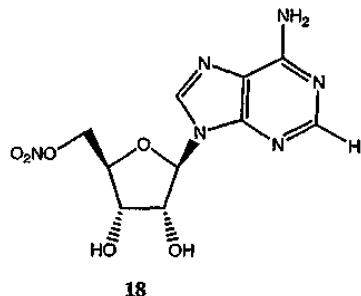
MC (ES⁺) m/z 381,35 (M+1).

Аналитически рассчитано для C₁₅H₂₀N₆O₆: C, 47,37; H, 5,30; N, 22,10.

Найдено: C, 47,49; H, 5,12, N, 21,96.

6.3. Пример 3.

Синтез соединения 18



2',3'-Изопропилиденаденозин.

Раствор аденоцина (43 г) и 2,2-диметоксипропана (5 экв.) в ацетоне (75 экв.) обрабатывают D-камфорсульфоновой кислотой (1 экв.), и полученную реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме и разбавляют смесью насыщенного водного NaHCO₃ (250 мл) и этил ацетата (250 мл). Полученный раствор переносят в делительную воронку и органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением твердого остатка. Твердый остаток суспендируют в гексане, фильтруют, промывают гексаном и сушат с получением соединения 2',3'-изопропилиденаденозина (43 г).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 4,12-4,17 (м, 1H), 4,22-4,26 (м, 1H), 4,59 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,74-4,85 (м, 2H), 5,49-5,52 (м, 1H), 5,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,84 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,85 (с, 2H), 8,33 (с, 1H).

MC m/z 347,11 [M+H]⁺.

2',3'-Изопропилиденаденозин-5'-нитрат.

Раствор азотной кислоты (19,8 мл, 60%) медленной добавляют в течение 30 мин к уксусному ангидриду (100 мл) при от -10 до 10°C (используя охлаждающую баню с ацетонитрилом-СО₂) и реакционную смесь перемешивают при от -10 до 10°C в течение 10 мин. Реакционную смесь затем охлаждают до -30°C и затем медленно добавляют раствор 2',3'-изопропилиденаденозина (5,945 г, полученного на предыдущей стадии) в уксусном ангидриде (49,3 мл). Когда добавление завершается, полученной реакционной смеси дают возможность согреться до -5°C и контролируют, используя TLC (растворитель 5%

МеOH-CH₂Cl₂ или 70% EtOAc-гексан). Когда реакция завершается, реакционную смесь медленно выливают в ледяной насыщенный водный раствор NaHCO₃ (300 экв. в 500 мл воды) и этилацетате (250 мл). Органический слой отделяют и водный слой подвергают реэкстракции этилацетатом. Объединенные органические слои промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка. Неочищенный остаток очищают, используя колоночную фланш хроматографию (5% метанол-дихлорметан в качестве элюента) с получением соединения 2',3'-изопропилиденаденозин-5'-нитрата (4,850 г).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,31 (с, 3H), 1,52 (с, H), 1,53-1,96 (м, 9H), 4,41-4,43 (м, 1H), 4,68-4,74 (м, 1H), 4,80-4,86 (м, 1H), 5,14-5,16 (м, 1H), 5,41 (д, J=6 Гц, 1H), 6,23 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,29 (с, 1H).

MC m/z 421,09 [M+H].

Соединение 18.

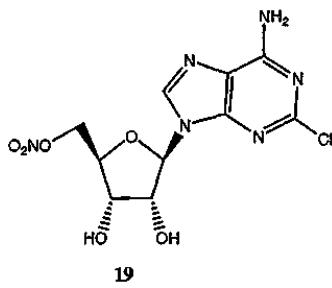
2',3'-Изопропилиденаденозин-5'-нитрат (4,8 г, полученный на предыдущей стадии) разбавляют смесью 4:1 TFA (20 мл) и воды (5 мл) и полученному раствору дают возможность перемешиваться в течение 30 мин. Полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток разбавляют водой (10 мл) и концентрируют в вакууме с получением остатка, который разбавляют этилацетатом (20 мл). Полученный раствор промывают насыщенным водным раствором бикарбоната, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме с получением твердого остатка белого цвета, который дополнительно сушат в вакууме и затем перекристаллизуют из этанола с получением соединения 18 (3,1 г).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,53-1,96 (м, 9H), 4,12-4,17 (м, 1H), 4,28-4,33 (м, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 4,74-4,87 (м, 1H), 5,50 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,62 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,90 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,74 (д, J=7,5 Гц, 1H), 8,17 (с, 1H), 8,30 (с, 1H).

MC m/z 381,04 [M+H]⁺.

6.4. Пример 4.

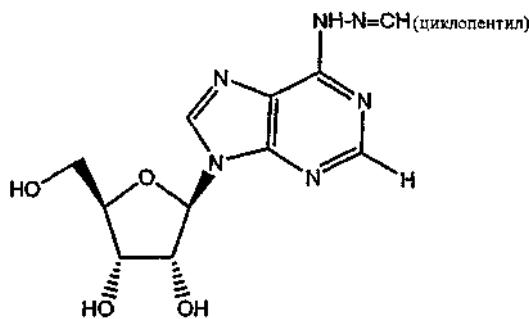
Синтез соединения 19



Используя способ, описанный в примере 3, и используя имеющийся в продаже 2-хлораденозин вместо аденоцина на стадии 1, получают соединение 19.

6.5. Пример 5.

Синтез соединения 21



N⁶-Гидразиноаденозин.

Смесь 6-хлораденозина (1 г, 3,5 ммоль) и гидразинмоногидрата (5 мл) в MeOH (10 мл) перемешивают при 50°C в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и затем концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка, который суспензируют в MeOH (10 мл) и перемешивают при комнатной температуре. Твердый продукт, который отделяется от суспензии, фильтруют, промывают MeOH и сушат в вакууме с получением N⁶-гидразиноаденозина (970 мг), который используют без дальнейшей очистки.

Соединение 21.

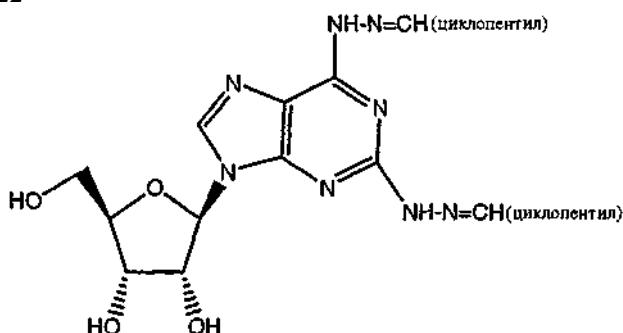
N⁶-Гидразиноаденозин (50 мг, полученное как описано в предыдущей стадии) и циклопентанальдегид (0,26 ммоль) в метаноле (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин и реакционную смесь концентрируют, охлаждают до комнатной температуры, затем концентрируют в вакууме с получе-

нием неочищенного остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10% метанол/дихлорметановый элюент) с получением соединения 21 (52 мг).

MC m/z 363,11 [M+H]⁺.

6.6. Пример 6.

Синтез соединения 22



22

2,6-Дигидроизоаденозин.

Смесь 2,6-хлор-2',3',5'-триацетиладенозина (0,150 г, 0,55 ммоль) и гидразинмоногидрата (2 мл) в MeOH (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение примерно 8 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме, и полученный остаток суспендируют в MeOH (5 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Твердый продукт, который отделяется от суспензии, фильтруют, промывают MeOH и сушат в вакууме с получением 2,6-дигидроизоаденозина (65 мг), который используют без дальнейшей очистки.

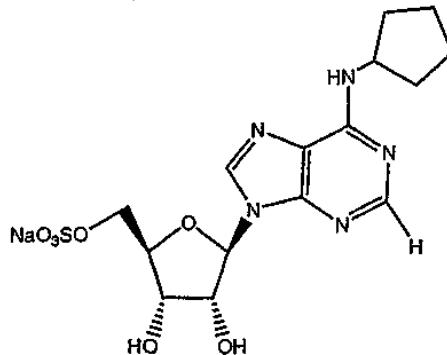
Соединение 22.

Смесь 2,6-дигидроизоаденозина (60 мг, полученного как описано в предыдущей стадии) и циклопентанальдегида (0,1 мл) в метаноле (5 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 15 мин. Реакционную смесь затем охлаждают до комнатной температуры и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка, который очищают флэш-хроматографией на силикагеле (10% метанол/дихлорметановый элюент) с получением соединения 22 (48 мг).

MC m/z 473,25 [M+H]⁺.

6.7. Пример 7.

Синтез соединения 23 (натриевой соли)



23 (натриевая соль)

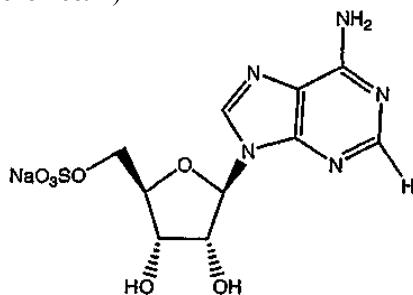
Смесь 2',3'-изопропилиден-N⁶-цикlopентиладенозина (1 г, 0,0026 моль, полученного, как изложено в примере 1) и комплекса триоксида серы-пиридина (0,0039 моль) в DMF (17 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение примерно 18 ч. DMF удаляют в вакууме и полученный остаток сушат в вакууме. Высушенный остаток разбавляют водой (25 мл), нейтрализуют до pH 7,0, используя NaOH (1н.) и концентрируют в вакууме с получением неочищенного остатка, который разбавляют раствором TFA (80% раствор в воде, 50 мл). Полученный раствор перемешивают при 25°C в течение 30 мин и реакционную смесь концентрируют в вакууме для получения неочищенного остатка, который разбавляют водой (10 мл), и концентрируют в вакууме. Полученное неочищенное соединение перекристаллизуют из ацетона-воды с получением соединения 23 (натриевой соли) (805 мг).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆, 300 МГц): δ 1,53-1,96 (м, 9Н), 3,78-4,10 (м, 4Н), 4,43-4,54 (м, 2Н), 5,90 (д, J=5,1 Гц, 1Н), 8,23 (с, 1Н), 8,46 (с, 1Н).

MC m/z 416,20 [M+H]⁺.

6.8. Пример 8.

Синтез соединения 24 (натриевой соли)



24 (натриевая соль)

Используя способ, описанный в примере 8, и замещая 2',3'-изопропилиденаденозин (полученный, как изложено в примере 3) на 2',3'-изопропилиден- N^6 -цикlopентиладенозин, получают соединение 24 (натриевую соль).

1H ЯМР (ДМСО- d_6 , 300 МГц): δ 3,83-3,99 (м, 2H), 4,10-4,14 (м, 2H), 4,50-4,54 (м, 1H), 5,94 (д, $J=6$ Гц, 1H), 8,5 (с, 1H), 8,73 (с, 1H), 9,50 (широк.с, 2H).

MC m/z 348,05 [M+H] $^+$.

6.9. Пример 9.

Клеточная культура и получение мембран.

Клетки CHO, устойчиво трансфектированные человеческим аденоzinовым A_1 рецептором, выращивают и выдерживают в среде Игла, модифицированной Дульбекко с питательной смесью F12 (DMEM/F12) без нуклеозидов, содержащей 10% фетальную телячью сыворотку, пенициллин (100 ед/мл), стрепотимицин (100 мкг/мл), L-глутамин (2 мМ) и генетицин (G-418, 0,2 мг/мл; A_{2B} , 0,5 мг/мл) при 37°C в 5% CO_2 /95% воздуха. Затем клетки расщепляли 2 или 3 раза/неделю в соотношении от 1:5 до 1:20.

Мембранны для экспериментов связывания радиолиганда получают из свежих или замороженных клеток, как описано в Klotz et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 357: 1-9 (1998). Затем клеточную суспензию гомогенизируют в ледяном гипотоническом буфере (5 мМ Tris/HCl, 2 мМ EDTA, pH 7,4) и гомогенат центрифицируют в течение 10 мин (4°C) при 1000 g. Затем мембранны осаждают из надосадочной жидкости в течение 30 мин при 100000 g и ресусцидируют в 50 мл буфера Tris/HCl при pH 7,4 (для аденоzinовых рецепторов A_3 : Tris/HCl, 10 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA, pH 8,25), замораживают в жидком азоте при концентрации белка 1-3 мг/мл и хранят при -80°C.

6.10. Пример 10.

Исследования связывания аденоzinовых рецепторов.

Величины аффинитета выбранных пуриновых производных к аденоzinовым A_1 рецепторам определяют измерением смещения специфического связывания [3H]-2-хлор- N^6 -цикlopентиладеноцина в клетках CHO, трансфектированных человеческим рекомбинантным аденоzinовым A_1 рецептором, экспрессированным в виде K_i (нМ).

Константы диссоциации немеченых соединений (величины K_i) определяют в экспериментах конкуренции в 96-луночных микропланшетах, используя A_1 селективный агонист 2-хлор- N^6 -[3H]-цикlopентиладеноцин ([3H]CCPA, 1 нМ) для характеристики связывания с A_1 рецептором. Неспецифическое связывание определяют в присутствии, соответственно, 100 мкМ R-PLA и 1 мМ теофиллина. Детали представлены в публикации Klotz et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol, 357: 1-9, 1998. Все данные связывания рассчитывают нелинейной подгонкой кривой, используя программу SCTFIT (De Lean et al. Mol. Pharm. 1982, 21: 5-16).

Результаты представлены в табл.1 и показывают, что соединения 16, 17, 18, 19, 23 (натриевая соль) и 25, иллюстративные пуриновые производные, которые селективны к аденоzinовым A_1 рецепторам и, соответственно, их можно применять для лечения состояния, замедления скорости метаболизма у животного или защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии.

Таблица 1

Аффинность пуриновых производных к человеческим
A₁, A_{2A} и A₃ рецепторам аденоцина

Соединение	<i>Ki(A₁)^a (нМ)</i>	<i>Ki(A_{2A})^b (нМ)</i>	<i>Ki(A₃)^c (нМ)</i>
CCPA	0.83 (0.55-1.25)	2,270 (1,950-2,660)	42.3 (32.1-55.8)
16	2.63 (2.04-3.38)	4,190 (2,440-7,200)	513 (367-715)
17	0.97 (0.80-1.17)	4,692 (2,300-9,560)	704 (400-1,240)
18	5.79 (4.73-7.10)	951 (530-1,708)	216 (132-350)
19	7 (5.14-9.23)	10,000 (5,790-15,760)	900 (445-1,890)
23 (натриевая соль)	4.05 (3.54-4.63)	9,113 (5,510-15,100)	1,020 (470-2,220)
25	10.6 (6.77-16.70)	> 100,000	2020 (837-4870)

^a Смещение специфического связывания [³H]CCPA в клетках СНО, стабильно трансфенированных человеческим рекомбинантным аденоциновым A₁ рецептором, экспрессированным в виде K_i (нМ).

^b Смещение специфического связывания [³H]NECA в клетках СНО, стабильно трансфенированных человеческим рекомбинантным аденоциновым A_{2A} рецептором, экспрессированным в виде K_i (нМ).

^c Смещение специфического связывания [³H]NECA в клетках НЕК, стабильно трансфенированных человеческим рекомбинантным аденоциновым A₃ рецептором, экспрессированным в виде K_i (нМ). Все данные представляют собой геометрические средние величины с 95% доверительными интервалами в скобках.

6.11. Пример 11.

Воздействия соединения 17 на септический шок.

Самцов мышей BALB/c (в возрасте 6-8 недель) использовали в исследованиях по изучению вызванной липополисахаридами продукции цитокина и выживания. Для продукции цитокина мышей лечили введением соединения 17 (пероральное введение 0,03 мг/кг) перорально введением за 30 мин перед воздействием липополисахарида (1 мг/кг в/б) в течение 90 мин, после этого периода брали кровь и получали сыворотку для анализа. Сыворотку разбавляли 1:5 перед анализом на цитокины, используя наборы видоспецифического ELISA (R & D Systems) для определения уровней хемокина MIP-1 α и цитокина TNF- α , которые выражались в пкг/мл. Для исследований выживания мышей лечили соединением 17 (пероральное введение 0,03 мг/кг), начиная за 30 мин до воздействия на мышей липополисахарида (55 мг/кг в/б). Выживание мышей наблюдали в течение 72 ч и выражали в процентной доле выживших мышей в каждую точку времени. Пероральное введение 0,03 мг/кг соединений 17 задерживает вызванную липополисахаридом (60 мг/кг) смертность у бодрствующих мышей, N=12-14 на группу.

На фиг. 1 показано, что соединение 17, введенное перорально мышам BALB/c в дозе 0,03 мг/кг, снижает вызванную липополисахаридом продукцию TNF- α и MIP-1 α на модели у мышей BALB/c.

На фиг. 2 показано, что соединение 17, введенное перорально мышам BALB/c в дозе 0,03 мг/кг, снижает вызванную липополисахаридом смертность на модели у мышей BALB/c.

Приведенный выше пример показывает, что соединение 17, иллюстративное пуриновое соединение, снижает вызванные липополисахаридом уровни TNF- α и MIP-1 α в плазме и задерживает вызванную липополисахаридом смертность у мышей.

Соответственно, соединение 17 можно применять для лечения септического шока.

6.12. Пример 12.

Антиаритмические эффекты соединения 17.

Перфузия сердца.

Самцов крыс Sprague-Dawley (имеющих массу тела от 250 до 300 г) гепаринизировали, используя гепарин натрий (1000 ед/кг в/б), за которым через 10 мин следует вводная анестезия посредством внутривенного введения пентобарбитала натрия (40 мг/кг). После анестезии животного, грудную клетку открывали и сердце быстро удаляли и перфузировали через восходящую аорту, используя буфер Кребса-Рингера, состоящий из NaCl (118 ммоль/л), KCl (4,75 ммоль/л), KH₂PO₄ (1,18 ммоль/л), MgSO₄ (1,18 ммоль/л), CaCl₂ (2,5 ммоль/л), NaHCO₃ (25 ммоль/л) и глюкозы (11 ммоль/л). Смесь 95% O₂ и 5% CO₂ при 37°C барботировали через перфузат. Сердце первоначально перфузировали под постоянным давлением 70 мм рт.ст. Примерно через 10 мин после перфузии под постоянным давлением перфузию переключали на перфузию постоянным потоком, достигаемую с использованием микротрубочного насоса.

Перфузионное давление поддерживали на том же уровне перфузии под постоянным давлением регулировкой скорости потока. После определения скорости потока, ее поддерживали в течение всего эксперимента. Сердца стимулировали прямоугольными импульсами с частотой 5 Гц и длительностью 2 мс и вдвое превышающими диастолический порог, подаваемыми от блока выделения стимулов (ADIstruments Ltd, Australia).

Воздействие соединения 17 на вызванные ишемией аритмии.

Сердца крыс перфузировали под постоянным давлением 70 мм рт.ст. без электростимуляции, как описано выше. Биполярную эпикардиальную электрокардиограмму (ЭКГ) регистрировали помещением двух электродов на поверхность правого ушка и верхушку. Канюлю из нержавеющей стали использовали в качестве индифферентного электрода. ЭКГ и частоту сердечных сокращений постоянно контролировали и данные регистрировали, используя устройство сбора данных PowerLab (ADIstruments Ltd., Australia) в сочетании с компьютером Macintosh и анализировали, используя пакет компьютерной программы Chart.3. После 20-минутного периода уравновешивания региональную ишемию вызывали перевязкой левой передней нисходящей (LAD) коронарной артерии и лигатуру освобождали через 30 мин после окклюзии. Соединение 17 применяли внутри перфузата за 10 мин до перевязки LAD, и оно присутствовало во время перевязки LAD. Соединение 17 тестировали на этой модели в концентрациях 10, 30 и 100 пКМ. Частоты возникновения желудочковой тахикардии (VT) были почти одинаковыми у контрольных не леченых (12/12) и у леченых сердец (20/22). Частота возникновения фибрилляции желудочков (VF) была 58% (7/12) у не леченых сердец и 9% (2/22) у леченых сердец. Общая длительность и VT, и VF значительно укорачивалась соединением 17 в концентрации 30 и 100 пКМ.

На фиг. 3 показано, что соединение 17 снижает длительность вызванных ишемией аритмий у изолированных перфузируемых крысиных сердец относительно не леченой контрольной группы.

Приведенный выше пример показывает, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, снижает частоту возникновения фибрилляции желудочков и, соответственно, его можно применять для лечения сердечной аритмии.

6.13. Пример 13.

Эффект соединения 17 на восстановление функции после глобальной ишемии/реперфузии.

Эффект соединения 17 на восстановление функции после ишемии/реперфузии.

Сердца крыс первоначально перфузировали под постоянным давлением 70 мм рт.ст., используя процедуру, описанную выше в разделе 6.12.1. После 20-минутного периода стабилизации сердца подвергали 30-минутной ишемии вследствие отсутствия потока с последующей 40-минутной реперфузией. В леченых сердцах соединение 17 вливали в течение 10 мин перед индукцией ишемии. Соединение 17 значительно улучшало $+dp/dt_{max}$ после 30-минутной ишемии с последующими 40 мин реперфузии в концентрации 1 нМ. Таким образом, соединение-агонист А1 было не только эффективным в снижении частоты фибрилляции, но оно также было эффективно в улучшении сократимости миокарда (dp/dt) на модели ишемии-реперфузии миокарда в перфузируемом сердце. Это наблюдение согласуется с данными, указывающими на кардиопротективный эффект агонизма А1 на различных моделях ишемии и реперфузии (например, Roscoe et al., 2000; Jacobson et al., 2000; Lee et al., 2003) и кардиопротективный эффект агонистов А1 *in vitro* (Goldenberg et al., 2003) и *in vivo* (Baxter et al., 2001; Donato et al., 2003; Kopecky et al., 2003; Kehl et al., 2003; Arora et al., 2003; Regan et al., 2003; Yang et al., 2003).

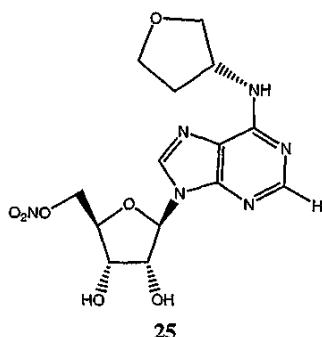
Эффект соединения 12 (1 нМ) на величины максимальной скорости развития давления в левом желудочке ($+dp/dt_{max}$) после 30 мин ишемии с последующими 40 мин реперфузии. * $P<0,05$ по сравнению с величиной контроля.

Фиг. 4 показывает, что соединение 17 можно применять для оказания кардиопротективного эффекта после ишемии и реперфузии.

Приведенный выше пример показывает, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, эффективно для снижения фибрилляций и улучшения сократимости миокарда после ишемии и реперфузии и, соответственно, его можно применять при лечении ишемического состояния или реперфузионного повреждения.

6.14. Пример 14.

Синтез соединения 25



2',3'-Изопропилиден- N^6 -(R)-(3-тетрагидрофуранил)аденозин.

2',3'-Изопропилиден-6-хлораденозин (0,750 г, 0,0023 моль) разбавляют этанолом (20 мл) и к полученному раствору добавляют R-(3-аминоэтрагидрофуранил)амин-MeSO₃H (0,630 г, 0,0035 моль), с последующим добавлением триэтиламина (0,9 мл). Полученную реакционную смесь нагревают кипячением в сосуде с обратным холодильником в течение 2 дней, затем охлаждают до комнатной температуры и полученную реакционную смесь концентрируют в вакууме, разбавляют водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и переносят в сепараторную воронку. Органический слой отделяют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме для представления твердого остатка, который перекристаллизуют из EtOAc-гексана для представления 2',3'-изопропилиден- N^6 -(R)-(3-тетрагидрофуранил)аденозина (0,680 г).

 N^6 -(R)-(3-Тетрагидрофуранил)аденозин.

Уксусный ангидрид (4,6 мл, 30 экв.) медленно добавляют в течение периода примерно 20 мин к перемешиваемому раствору азотной кислоты (0,8 мл, 63%, закупленную у ACROS), который был предварительно охлажден примерно до -5°C, используя баню с ацетонитрилом-СО₂. Первоначальная реакция бурная, добавление следует проводить очень осторожно во избежание увеличения температуры. После завершения добавления уксусного ангидрида полученный раствор охлаждают до -20°C и добавляют 2',3'-изопропилиден- N^6 -R-(3-тетрагидрофуранил)аденозин (0,605 г, 0,0016 моль). Полученную реакционную смесь контролируют, используя тонкослойную хроматографию (растворитель 5% MeOH-CH₂Cl₂ или 70% EtOAc-гексан). Когда реакция завершается, реакционную смесь медленно выливают в холодный раствор NaHCO₃ (100 мл воды) и полученный раствор разбавляют этилацетатом (100 мл), дают возможность перемешиваться в течение 5 мин, затем переносят в сепараторную воронку. Органический слой собирают и водный слой экстрагируют этилацетатом (50 мл). Объединенные органические слои затем промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме для получения неочищенного остатка. Неочищенный остаток разбавляют TFA (16 мл) и водой (4 мл) и полученному раствору дают возможность перемешиваться при комнатной температуре в течение 30 мин, затем концентрируют в вакууме. Полученный остаток разбавляют водой и концентрируют *in vivo* для получения неочищенного продукта, который очищают фланш-хроматографией на колонке силикагеля, используя 10% метанол-дихлорметан, с получением соединения 25 (265 мг).

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆): δ 1,97-2,10 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 3,57-3,61 (дд, J=4,8 и 4,5 Гц, 1H), 3,67-3,74 (дд, J=8,1 и 8,1 Гц, 1H), 3,81-3,92 (м, 2H), 4,12-4,17 (м, 1H), 4,30 (с, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,74-4,87 (м, 3H), 5,48 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,91 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,99 (д, J=4,8 Гц, 1H), 8,20 (с, 1H), 8,34 (с, 1H).

MC (ES⁺) m/z 383,06 (M+1).

6.15. Пример 15.

Влияние соединения 17 на боль.

Самцов мышей (с массой тела 25-35 г) делили на группы следующим образом:

первая группа, которой внутрибрюшинно вводили бупренорфин (0,3 мг/кг);

вторая группа, которой внутрибрюшинно вводили бупренорфин (1 мг/кг);

третья группа, которой внутрибрюшинно вводили соединение 17 (3 мг/кг);

четвертая группа, которой внутрибрюшинно совместно вводили соединение 17 (3 мг/кг) и бупренорфин (1,0 мг/кг); и

пятая группа, которой внутрибрюшинно совместно вводили соединение 17 (3 мг/кг) и бупренорфин (0,3 мг/кг).

Анальгетический эффект у мышей измеряли, используя счетчик анальгезии по количеству одергиваний хвоста ПТС модель 33 (PTC Inc., Woodland Hills, CA) в 0 мин (исходный контроль), через 5, 15, 30 и 60 мин (в некоторых случаях также через 90 и 120 мин) после лечения соединением или носителем. Среднюю величину регистрации двух показаний использовали для каждой точки времени. Исходный уровень для каждой мыши латентностью от 2 до 4 с и время отсечки 10 с устанавливали для максимально возможного эффекта анальгезии (% MPE). % MPE рассчитывали, используя следующую формулу:

$$\%MPE = [(величина\ после\ введения\ препарата-исходная\ величина)/(время\ отсечки-исходные)] \times 100.$$

На фиг. 5 показано, что соединение 17 можно применять для оказания анальгетического эффекта у животного.

Результаты показывают, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, оказывает анальгетический эффект у животного и, соответственно, его можно применять для лечения боли.

6.16. Пример 16.

Влияние соединения 17 на боль.

Самцам мышей (с массой тела 20-30 г каждая) подкожно вводили 20 мкл 1% раствора формалина в формальдегиде (полученного разбавлением имеющегося в продаже 4% [мас./об.] маточного раствора формалина) в дорсальную область их левой задней лапы. Мышей включали или в контрольную группу и вводили носитель, или в группу лечения и внутрибрюшинно вводили соединение 17 (1,0 мг/кг). Обе группы животных контролировали для выявления реакции в течение 30 мин после лечения для определения того, сколько времени каждое животное тратит на облизывание леченой лапы. Время облизывания у контрольной группы (животных после предварительного лечения носителем) затем сравнивали с врем-

менем облизывания в группе лечения для расчета анальгетического эффекта. 30-минутный период реакции делили на 2 фазы: раннюю фазу, которая длится от 0 до 5 мин после лечения, и позднюю фазу, которая длится от 10 до 30 мин после лечения.

На фиг. 6 показано, что соединение 17 можно применять для оказания анальгетического эффекта у животного.

Результаты показывают, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, оказывает анальгетический эффект во время поздней фазы реакции и, соответственно, его можно применять для лечения боли.

6.17. Пример 17.

Влияние соединения 17 на боль.

Мышам BALB/C (в возрасте 6-8 нед) внутрибрюшно вводили стрептозотоцин (40 мг/кг 1 раз/день в течение 5 последовательных дней) для индукции диабета (уровни глюкозы в крови были более чем 200 мг/мл). Через 3 недели после первой инъекции стрептозотоцина животным внутрибрюшно вводили соединение 17 (1 мг/кг) в заднюю лапу и аллодинию после лечения измеряли, используя анестезиометр Electrovonfrey (ITC Inc., Woodland Hills CA 91367). Аганльгетическую активность соединения 17 измеряли в 0 мин (контроль) и в точке времени через 15, 30 и 60 мин после введения соединения 17.

На фиг. 7 показано, что соединение 17 можно применять для оказания анальгетического эффекта у животного.

Результаты показывают, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, дает выраженный и длительный анальгетический эффект и, соответственно, его можно применять для лечения боли у животного.

6.18. Пример 18.

Влияние соединения 17 на боль.

Самцов крыс Wistar (каждую массой тела от 200 до 250 г, содержащихся в свободных от патогенов условиях при 24-25°C и обеспеченных стандартным крысиным кормом и водой без ограничений) анастезировали посредством внутрибрюшного введения пентобарбитала (50 мг/кг) и помещали в стереотаксическую рамку. Обнажали атлантозатылочную мембрану и через разрез полимерный катетер 10 калибра (7,5 см) вводили в субарахноидальное пространство. Наружный конец катетера затем фиксировали к черепу, рану зашивали и крысам давали возможность восстановиться в течение 7 дней после операции. Животных без неврологических дефицитов помещали в плексигласовую наблюдательную камеру на металлической сетчатой поверхности, и механические пороги подошвенной поверхности лапы определяли, используя динамический подошвенный эстезиометр (Ugo Basile, Italy) следующим образом: после акклиматизации, блок контактного стимулятора помещали под лапу животного, так что нить размещалась под областью-мишенью лапы. Затем нить поднимали так, что она контактировал с подушечкой лапы животного и продолжительно оказывала воздействие на лапу направленной вверх силы до тех пор, пока животное не дергивало лапу. Порог дергивания лапы измеряли таким образом 5 раз по очереди и рассчитывали среднюю величину 5 величин. После завершения контрольных измерений порога подкожно в заднюю лапу вводили каррагинан (3%, 100 мкл), что приводило к выраженному отеку и красноте леченой лапы. Через 3 ч после введения каррагинана снова измеряли пороговые величины. Затем животных делили на контрольную группу (которой подоболочечно вводили носитель) и группу лечения (которой подоболочечно вводили соединение 17 в объеме инъекций 10 мкл). Определения порога повторяли, как описано выше, через 15, 30, 60, 90 и 120 мин после введения носителя или соединения 17.

На фиг. 8 показано, что соединение 17 оказывает анальгетический эффект у животного.

Результаты показывают, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, эффективно для подъема болевого порога на модели боли у крыс, и, соответственно, его можно применять для лечения боли.

6.19. Пример 19.

Влияние соединения 17 на частоту сердечных сокращений.

Самцов крыс CD (каждого массой тела от 220 до 250 г) готовили в соответствии с процедурой, изложенной в публикации Z. Seltzer et al., Pain, 43:205-218 (1990). Затем крыс анастезировали посредством внутрибрюшного введения пентобарбитала натрия (50 мг/кг). Разрез кожи производили в верхней 1/3 и 2/3 левой бедренной области каждой крысы и левый седалищный нерв обнажали и освобождали от окружающей соединительной ткани. Затем использовали нейлоновую нить 8-0 для тугой перевязки левого седалищного нерва каждой крысы так, что дозальная от 1/3 до 1/2 толщины нерва захватывается в лигатуру. Разрез зашивали, используя стерильную нить 4-0. Через 7 дней после операции животных делили на 4 группы:

- первую группу, которой вводили носитель (контрольная группа);
- вторую группу, которой вводили соединение 17 в дозе 0,1 мг/кг;
- третью группу, которой вводили бупренорфин в дозе 0,3 мг/кг; и
- четвертую группу, которой совместно вводили соединение 17 в дозе 0,1 мг/кг и бупренорфин в дозе 0,3 мг/кг.

У животных во всех четырех группах проводили оценку на аллодинию непосредственно перед лечением и через 10, 20, 30 и 60 мин после лечения, используя волосяной тест Von Frey (G.M. Pitcher et al., J Neurosci Methods, 87: 185-93 (1999)).

На фиг. 9 показано, что соединение 17 отдельно или в комбинации с бупренорфином оказывает анальгетический эффект у животного.

Результаты показывают, что соединение 17, иллюстративное пуриновое производное, оказывает анальгетический эффект у животного, и, соответственно, его можно применять для лечения боли.

6.20. Пример 20.

Влияние соединения 17 на боль.

Взрослых самцов крыс Wistar (каждого массой тела от 350 г до 400 г) анастезировали, как в примере 19, затем готовили для мониторинга артериального давления и частоты сердечных сокращений. Затем соединение 17 внутривенно вводили через бедренную вену в дозе 1, 10 или 1000 нг/кг/мин (n=2 животных на размер дозировки) в течение общего периода введения 20 мин.

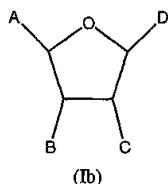
Результаты показывают, что доза 10 нг/кг/мин снижала частоту сердечных сокращений с 440 до 370 сокращений/мин и что доза 1000 нг/кг/мин снижала частоту сердечных сокращений с 440 до 150 сокращений/мин. Таким образом, соединение 17, иллюстративное пуриновое производное оказывает снижающий частоту сердечных сокращений эффект и, соответственно пуриновое производное можно применять для снижения частоты сокращений желудочков животного до частоты не менее чем примерно 450 сокращений/мин.

Настоящее изобретение не должно ограничиваться в объеме определенными вариантами осуществления, описанными в примерах, которые предназначены для иллюстрации нескольких аспектов изобретения, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, находятся в пределах объема настоящего изобретения. Действительно, разнообразные модификации изобретения, в дополнение к тем, которые показаны и описаны здесь, станут очевидными для специалистов в данной области и предполагается, что они включены в объем прилагаемой формулы изобретения.

Все приведенные здесь ссылки полностью включены сюда в полном объеме.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу

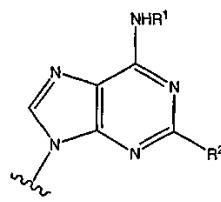


или его фармацевтически приемлемая соль,

где А представляет собой $-\text{CH}_2\text{ONO}_2$;

В и С представляют собой $-\text{OH}$;

Д представляет собой



А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу;

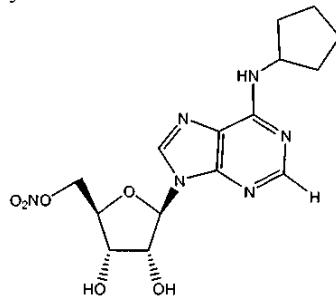
В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу;

С и D представляют собой цис- или транс- в отношении друг к другу;

R^1 представляет собой тетрагидрофуранил, $-\text{C}_3\text{-C}_8$ -моноциклический циклоалкил или $-\text{C}_8\text{-C}_{12}$ -бициклический циклоалкил; причем $-\text{C}_3\text{-C}_8$ -моноциклический циклоалкил необязательно замещен одним или несколькими гидроксильными заместителями, и

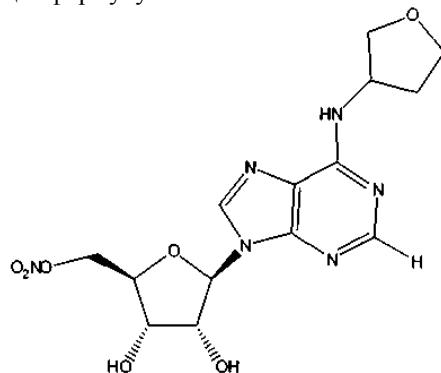
R^2 представляет собой водород, галоген.

2. Соединение, имеющее формулу



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, имеющее формулу



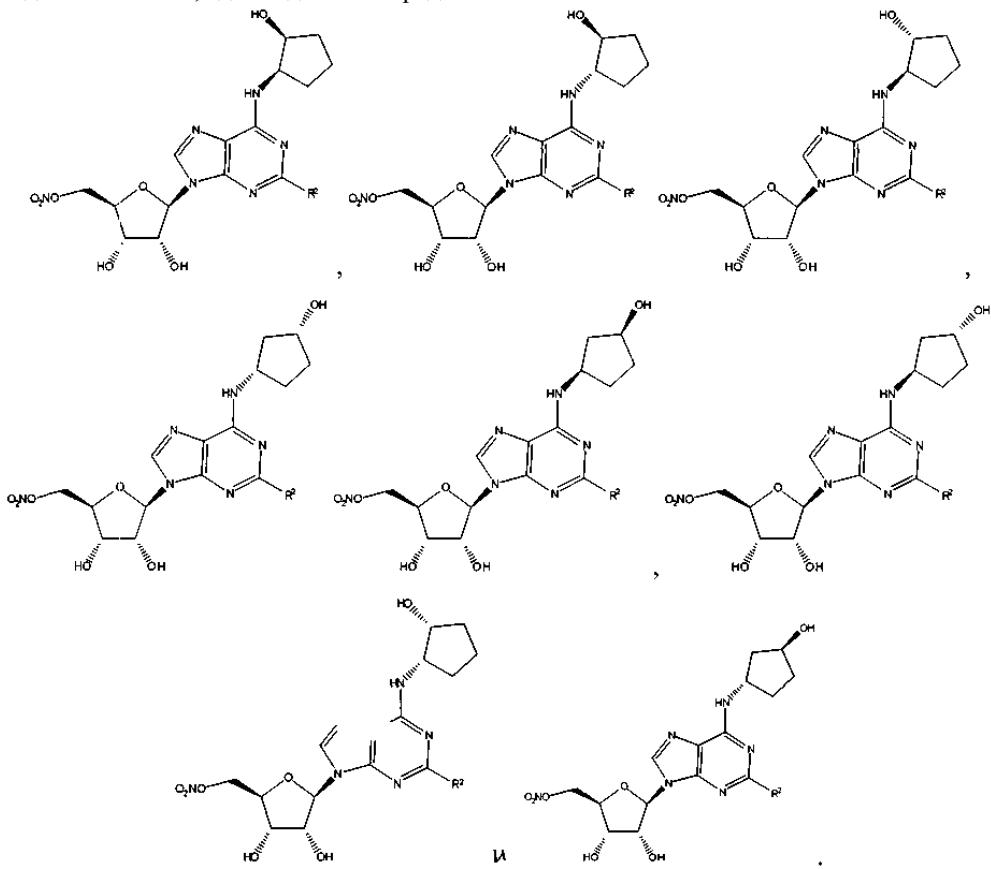
или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение по п.1, где А и В представляют собой транс- в отношении друг к другу; В и С представляют собой цис- в отношении друг к другу; С и D представляют собой транс- в отношении друг к другу.

5. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой -C₃-C₈-моноциклический циклоалкил.

6. Соединение по п.1, где R¹ представляет собой цикlopентил.

7. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



8. Композиция, обладающая агонистической активностью в отношении А1 аденоzinового рецепто-

ра, включающая эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

9. Способ лечения неврологического расстройства, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения неврологического расстройства.

10. Способ лечения сердечно-сосудистого заболевания, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения сердечно-сосудистого заболевания.

11. Способ лечения ишемического состояния, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения ишемического состояния.

12. Способ лечения диабета, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения диабета.

13. Композиция, включающая вызывающее кардиоплегию средство, эффективное количество соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 и физиологически приемлемый носитель или наполнитель.

14. Способ защиты сердца животного от повреждения миокарда во время кардиоплегии, причем способ включает введение нуждающемуся в ней животному вызывающего кардиоплегию средства и эффективного количества соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7.

15. Способ снижения скорости метаболизма у животного, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для снижения скорости метаболизма у животного.

16. Способ снижения скорости потребления кислорода у животного, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для снижения скорости потребления кислорода у животного.

17. Способ лечения ожирения, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения ожирения.

18. Способ лечения или профилактики гипотрофического заболевания, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения или профилактики гипотрофического заболевания.

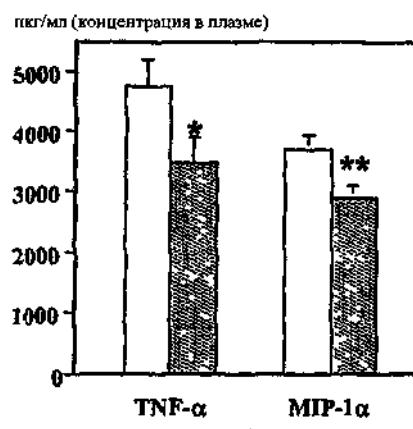
19. Способ лечения или профилактики реперфузионного повреждения, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения или профилактики реперфузионного повреждения.

20. Способ лечения или профилактики тахикардии, причем способ включает введение нуждающемуся в нем животному соединения или фармацевтически приемлемой соли соединения по любому одному из пп.1-7 в количестве, эффективном для лечения или профилактики тахикардии.

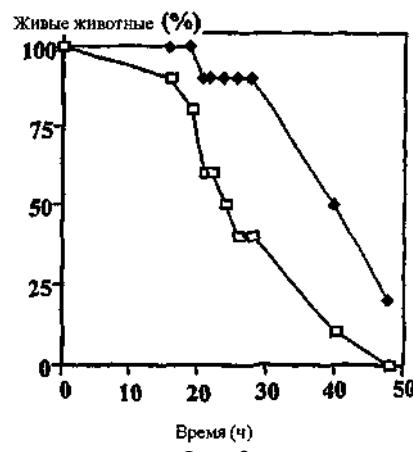
21. Способ по п.20, где тахикардия представляет собой мерцательную аритмию или наджелудочковую тахикардию.

22. Способ по любому одному из пп.20 или 21, где лечение включает снижение скорости сокращения желудочков у животного от около 60 до около 100 ударов в минуту.

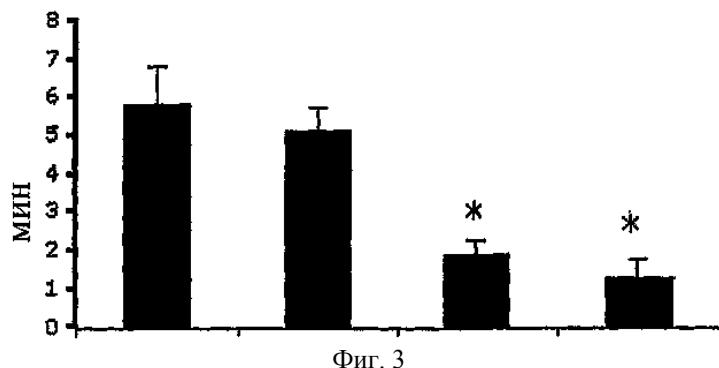
23. Способ по любому одному из пп.20-22, где лечение включает снижение скорости сокращения желудочков у животного до не более чем 40 ударов в минуту.



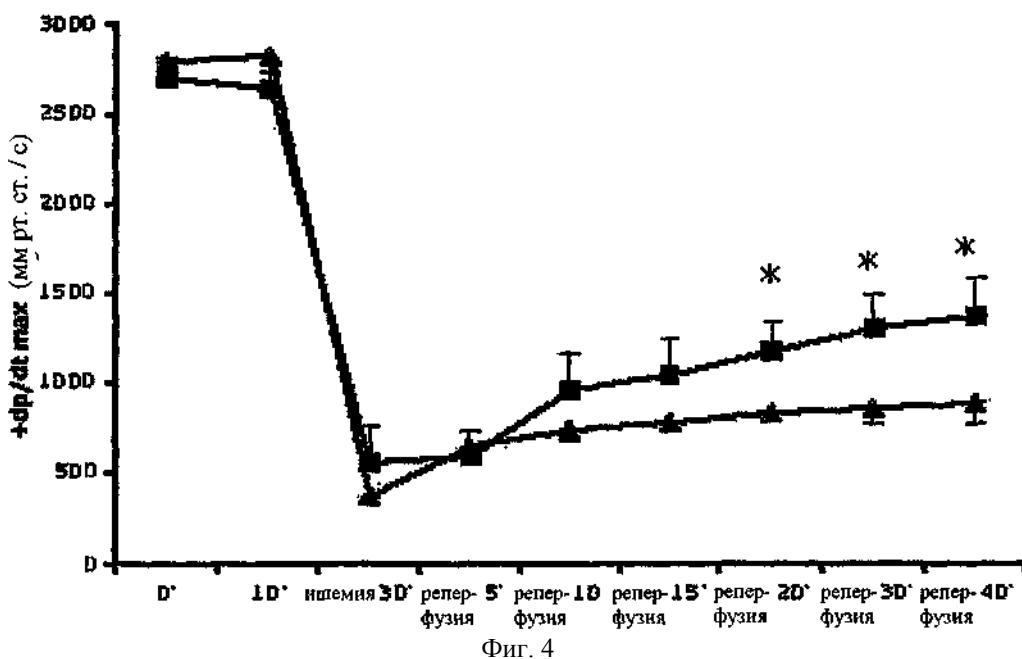
ФИГ. 1



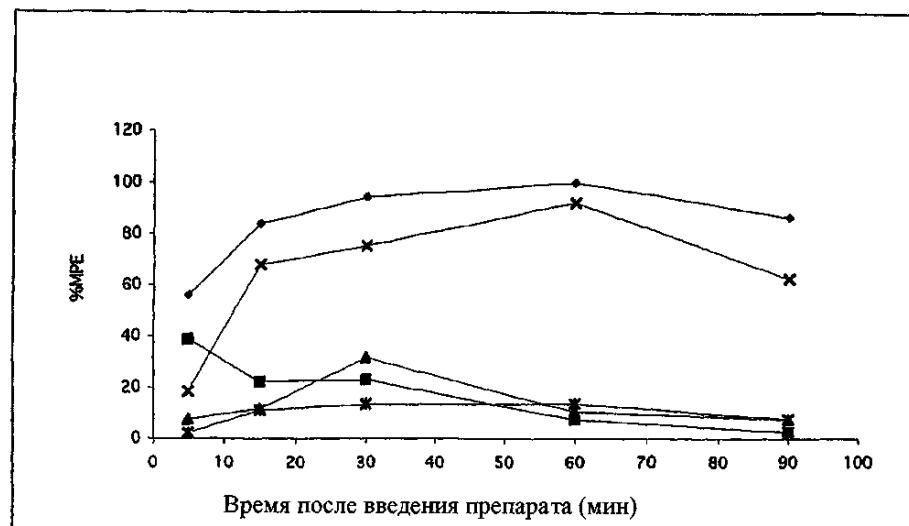
ФИГ. 2



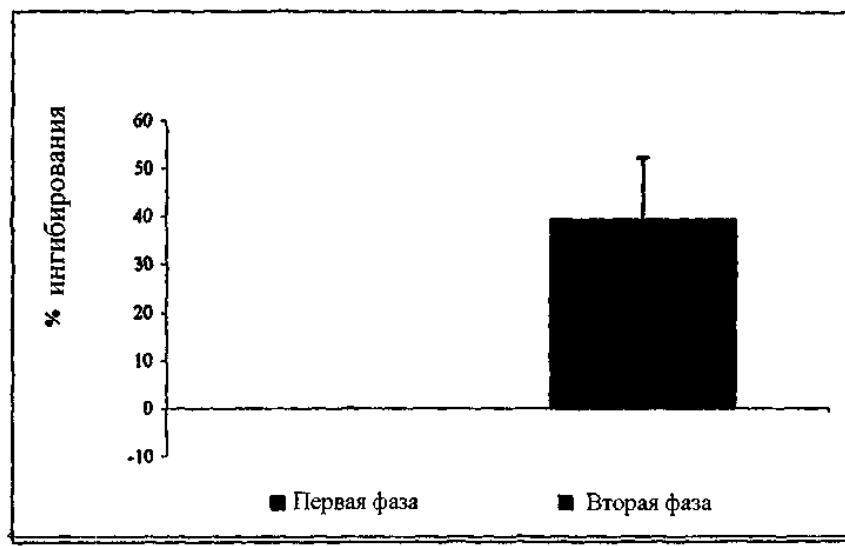
ФИГ. 3



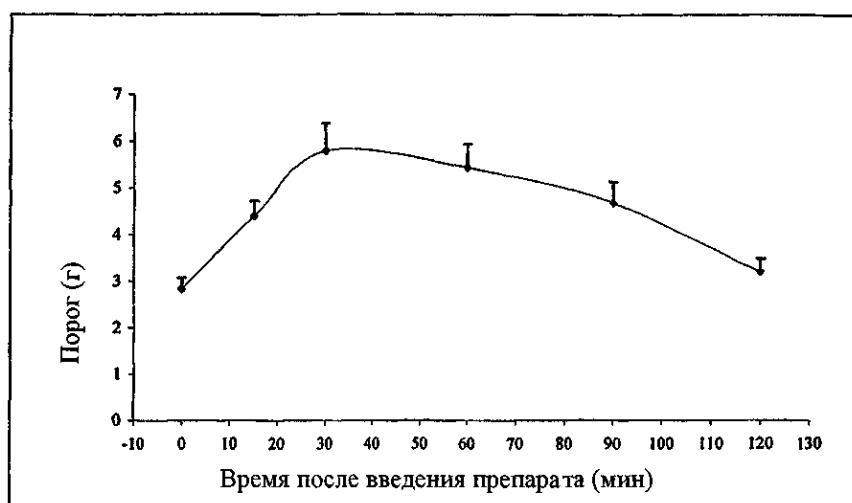
ФИГ. 4



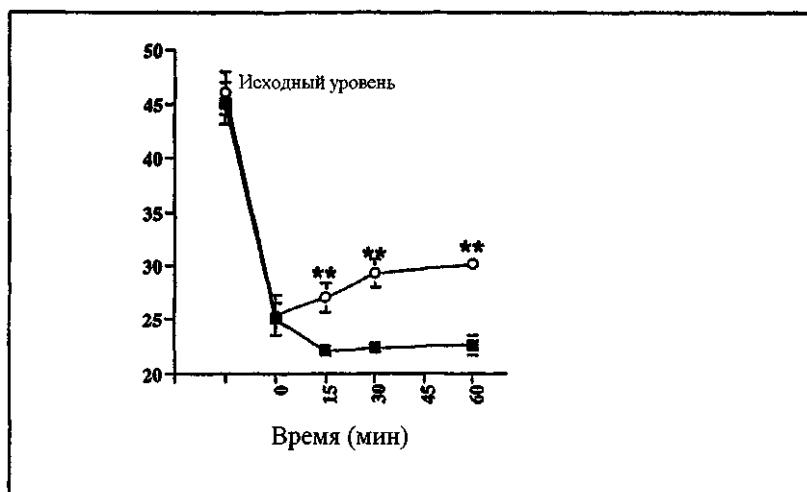
ФИГ. 5



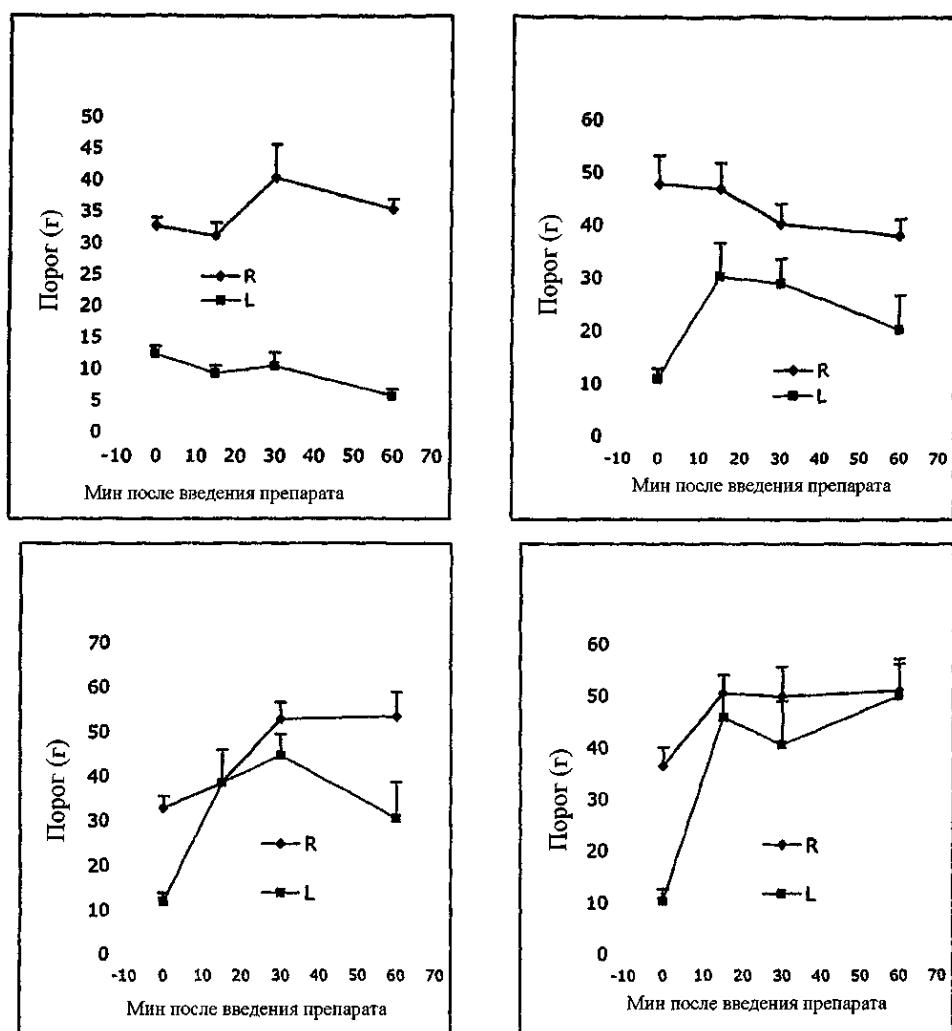
ФИГ. 6



Фиг. 7



Фиг. 8



Фиг. 9



Евразийская патентная организация, ЕАПО

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2