



(19) RU⁽¹¹⁾ 2 080 322⁽¹³⁾ C1

(51) МПК⁶ C 07 D 473/28, 473/38//A 61 K 31/52, (C 07 D 473/38, 239:00, 235:00)

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

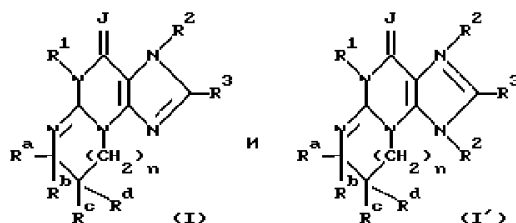
(21), (22) Заявка: 92016466/04, 20.06.1991
(30) Приоритет: 21.06.1990 US 541.568
(46) Дата публикации: 27.05.1997
(56) Ссылки: Патент ЕПВ N 350742, кл. C 07 D 473/38, 1989.
(86) Заявка PCT:
US 91/04154 (20.06.91)

(71) Заявитель:
Шеринг Корпорейшн (US)
(72) Изобретатель: Бернард Нойштадт[US],
Нил Линдо[US], Брайн Мэк Киттрик[US]
(73) Патентообладатель:
Шеринг Корпорейшн (US)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПОЛИЦИКЛИЧЕСКОГО ГУАНИНА

(57) Реферат:

Объектом изобретения являются производные полициклического гуанина общих формул (I) и (I')



где J - кислород или сера; R¹ - водород, алкил, незамещенный или замещенный арилом или гидроксилом; R² - водород, арил, гетероарил, циклоалкил, алкил, незамещенный или замещенный арилом, гетероарилом, гидроксилом, алкоксигруппой, аминогруппой, моноалкиламино- или диалкиламиногруппой.
группа-(CH₂)_mTCOR²⁰, где m означает число 1 - 6, T - кислород или группа -NH-, а R²⁰ - водород, арил, гетероарил, алкил, незамещенный или замещенный арилом или гетероарилом; R³ - водород, галоид, трифторметил, алкокси, алкилтио, алкил, циклоалкил, арил, аminosульфонил, амина, моноалкиламино, диалкиламино, оксиалкиламино, аминаалкиламино, карбоксил, алкоксикарбонил, аминакарбонил, алкил, замещенный арилом, гидроксилом, алкоксилом, аминогруппой, моноалкиламино-

или диалкиламино-группой;

R^a, R^b, R^c и R^d независимы друг от друга и означают водород, алкил, циклоалкил и арил, или (R^a и R^b) или (R^c и R^d) или (R^b и R^c) могут дополнить насыщенное кольцо, имеющее 5 - 7 атомов углерода, или (R^a и R^b) и (R^b и R^c) вместе дополняют по одному насыщенному кольцу с 5 - 7 атомами углерода, причем каждое кольцо может содержать атом серы или кислорода, а атомы углерода могут быть замещены по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей алкенил, алкинил, гидроксил, карбоксил, алкоксикарбонил, алкил, незамещенный или замещенный гидроксилом, карбоксилом или алкоксикарбонил, или же насыщенное кольцо может иметь 2 смежных атома углерода, которые являются частью присоединенного арила; n - 0 или 1;

которые можно применять в качестве антигипертензивного агента, агента релаксации мышц и бронхорасширяющего агента. Дальнейшими объектами изобретения являются способ получения производных полициклического гуанина вышеуказанных формул (I) и (I'), а также фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно производное полициклического гуанина вышеуказанных формул (I) и (I') в количестве, требуемом для торможения фосфодиэстеразы, для релаксации гладкой мышцы, для обеспечения антигипертензивной или бронхорасширяющей активности. 3 табл.



RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 080 322** ⁽¹³⁾ **C1**
(51) Int. Cl.⁶ **C 07 D 473/28, 473/38//A 61 K**
31/52, (C 07 D 473/38, 239:00,
235:00)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21), (22) Application: 92016466/04, 20.06.1991
(30) Priority: 21.06.1990 US 541.568
(46) Date of publication: 27.05.1997
(86) PCT application:
US 91/04154 (20.06.91)

(71) Applicant:
Shering Korporejshn (US)
(72) Inventor: Bernard Nojshtadt[US],
Nil Lindo[US], Brajn Mehk Kittrik[US]
(73) Proprietor:
Shering Korporejshn (US)

(54) **POLYCYCLIC GUANINE DERIVATIVES**

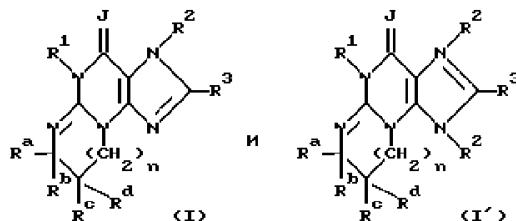
(57) Abstract:

FIELD: medicine. SUBSTANCE: claimed invention describes polycyclic guanine derivatives of general formulae I: \$\$\$ and \$\$\$ wherein J is oxygen or sulfur; \$\$\$ hydrogen, alkyl unsubstituted or substituted with aryl or hydroxy; \$\$\$ is hydrogen, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, alkyl, unsubstituted or substituted with aryl, heteroaryl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino. \$\$\$ wherein m is integer of 1-6; T is oxygen or -NH-, and \$\$\$ is hydrogen, aryl, heteroaryl, alkyl unsubstituted or substituted with aryl or heteroaryl; \$\$\$ is hydrogen, halogen, trifluoromethyl, alkoxy, alkylthio, alkyl, cycloalkyl, aryl, aminosulfonyl, amino, monoalkylamino, carboxy, alkoxycarbonyl, aminocarbonyl, alkyl substituted with aryl, hydroxy, alkoxy, amino, monoalkylamino or dialkylamino; \$\$\$ are independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl and aryl, or (\$\$\$) or (\$\$\$) or (\$\$\$) and saturated ring having 5-7 carbon atoms or (\$\$\$) and (\$\$\$)

together add one saturated ring containing 5-7 carbon atoms. Each ring contains sulfur or oxygen atom, and carbon atoms are substituted by at least one substituent from the group consisting of alkenyl, alkynyl, hydroxy, carboxy, alkoxycarbonyl, alkyl unsubstituted by hydroxy, carboxy or alkoxycarbonyl, or the saturated ring has two adjacent carbon atoms which are part of the ad joined aryl; n is 0 or 1. Said derivatives are used as antihypensive agent, muscle relaxation agent and bronchoenlarging agent. The claimed invention describes process for preparing polycyclic guanine derivatives of above-mentioned formulae I and (\$\$\$) and pharmaceutical composition comprising at least one polycyclic guanine derivative of above-said formulae (I) and (\$\$\$) in amount required for inhibiting phosphodiaster fro relaxation of smooth muscle to provide antihypertensive and bronchoenlarging activity. EFFECT: higher efficiency. 3 tbl

Изобретение относится к производным полициклического гуанина, которые полезны для лечения сердечно-сосудистых и легочных нарушений, а также к их фармацевтическим композициям и методам для их применения.

Изобретение относится к новым производным полициклического гуанина формул (I) и (I')



где J кислород или сера,

R¹ водород, алкил, незамещенный или замещенный арилом или гидроксиллом,

R² водород, арил, гетероарил, циклоалкил, алкил, незамещенный или замещенный арилом, гетероариллом, гидроксиллом, алкоксигруппой, аминогруппой, моноалкиламино- или диалкиламиногруппой, группа-(CH₂)_mTCOR²⁰, где m означает число 1, 6, T - кислород или группа -NH-, а R²⁰ водород, арил, гетероарил, алкил, незамещенный или замещенный арилом или гетероариллом,

R³ водород, галоид, трифторметил, алкокси, алкилтио, алкил, циклоалкил, арил, аминосульфони, амина, моноалкиламино, диалкиламино, оксиалкиламино, аминаалкиламино, карбоксил, алкоксикарбонил, аминакарбонил, алкил, замещенный арилом, гидроксиллом, алкоксиллом, аминогруппой, моноалкиламино или диалкиламино-группой,

R^a, R^b, R^c и R^d независимы друг от друга и означают водород, алкил, циклоалкил и арил, или (R^a и R^b) или (R^c и R^d) или (R^b и R^c) могут дополнить ненасыщенное кольцо, имеющее 5-7 атомов углерода, или (R^a и R^b) и (R^b и R^c) вместе дополняют по одному насыщенному кольцу с 5-7 атомами углерода, причем каждое кольцо может содержать атом серы или кислорода, а атомы углерода могут быть замещены по меньшей мере одним заместителем из группы, включающей алкенил, алкинил, гидроксил, карбоксил, алкоксикарбонил, алкил, незамещенный или замещенный гидроксиллом, карбоксиллом или алкоксикарбониллом, или же насыщенное кольцо может иметь 2 смежных атома углерода, которые являются частью присоединенного арила,

n 0 или 1.

Предпочтительными являются соединения формулы (I), которые имеют следующие предпочтительные значения радикалов. J O, R¹ алкил, в частности метил, R² водород, бензил, 4-хлорбензил, циклогексилметил и триметилацетоксиметил, R³ водород, алкил, в частности метил или этил, n 0. Другие радикалы имеют следующие предпочтительные значения: (R^a и R^b) образуют насыщенное пятичленное кольцо, (R^b и R^c) образуют насыщенное 5-, 6- или 7-членное кольцо, или (R^a и R^b) и (R^b и R^c) соответственно дополняют по одному насыщенному кольцу, причем каждое кольцо

содержит 5 или 6 атомов углерода. Если (R^b и R^c) образуют насыщенное 5-, 6- или 7-членное кольцо, то согласно предпочтительной стереохимии атом углерода заместителя R^b имеет конфигурацию R, а атом углерода заместителя R^c конфигурацию S.

Соединения формул (I) и (I') являются полезными в качестве антигипертензивного, бронхорасширяющего и тормозящего агрегацию тромбоцитов агента. Соединения формул (I) и (I') являются также полезными для торможения фосфодиэстеразы. Предполагается, что торможение васкулярной фосфодиэстеразы индуцирует антигипертензивную активность. Соединения формул (I) и (I') можно также применять в качестве агента релаксации гладкой мышцы и поэтому их можно применять для лечения бронхоконстрикции. Новые соединения можно также применять для торможения функции тромбоцитов и поэтому их можно применять для лечения состояний, для которых полезно торможение функции тромбоцитов.

Изобретение также направлено на фармацевтическую композицию, содержащую по крайней мере одно соединение формул (I) и (I') в количестве, позволяющем торможение фосфодиэстеразы или релаксацию гладкой мышцы. Кроме того, изобретение направлено на фармацевтическую композицию, содержащую соединения формул (I) и (I') в количестве, обеспечивающем антигипертензивное или бронхорасширяющее действие и торможение функции тромбоцитов.

Кроме того, изобретение направлено на способ лечения гипертензии, бронхоконстрикции и заболеваний, для которых полезно торможение функции тромбоцитов, путем дачи млекопитающим по меньшей мере одного соединения формул (I) и (I') в терапевтически эффективном количестве. Изобретение также направлено на способ поддержания уровня монофосфата 3',5'-циклического гуанозина в млекопитающем путем дачи соединений формул (I) и (I') в количестве, необходимом для поддержания или повышения его уровня.

Под алкилом понимается неразветвленная насыщенная углеводородная цепь с 1-10, предпочтительно 1-6 атомами углерода, или же разветвленная насыщенная углеводородная цепь с 3-10, предпочтительно 3-6 атомами углерода. Примерами является метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, третбутил, бензил, гексил, децил и тому подобное.

Алкокси представляет собой алкил вышеуказанной характеристики, ковалентно связанный с атомом кислорода. Примерами являются метокси, этокси, пропокси, пентилокси, гексилокси, децилокси и тому подобное.

Под алкенилом понимается неразветвленная углеводородная цепь с 2-10 атомами углерода или же разветвленная углеводородная цепь с 3-10 атомами углерода, которые имеют по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примерами являются этенил, 1-пропенил, 1-бутенил, 2-бутенил, изобутенил, 1-пентенил, 2-метил-1-бутенил, 1-гексенил и тому подобное.

Под алкилом понимается неразветвленная

углеводородная цепь с 2 10 атомами углерода или же разветвленная углеводородная цепь с 4 10 атомами углерода, которые содержат по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Примерами являются этинил, 1-пропинил, 1-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 1-гексинил, 2-гексинил, 3-гексинил и тому подобное.

Алкилтио представляет собой алкил вышеуказанной характеристики, связанный с атомом серы.

Под арилом понимается карбоциклический остаток, содержащий по меньшей мере одно кольцо бензольного типа, причем арильная часть имеет 6 14 атомов углерода. При этом все имеющиеся, способные к замещению атомы углерода арильной части представляют собой возможные места присоединения, например, фенил, нафтил, инденил, инданил и тому подобное. Карбоциклический остаток может быть замещен 1 3 радикалами из группы, включающей галоид, алкил, трифторметил, фенил, гидроксил, алкокси, фенокси, амино, моноалкиламино и диалкиламино.

Под циклоалкилом понимается насыщенное карбоциклическое кольцо, содержащее 3 7 атомов углерода. Примерами являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и тому подобное.

Под галоидом понимаются фтор, хлор, бром и йод.

Под гетероарилом понимается циклическая группа, имеющая по меньшей мере один атом кислорода, серы и/или азота, прерывающий карбоциклическую кольцевую структуру, а также достаточное число делокализованных π электронов для обеспечения ароматического характера. При этом ароматическая гетероциклическая группа имеет 2 14, предпочтительно 2 6 атомов углерода. Примерами являются 2-, 3- или 4-пиридил, 2- или 3-фурил, 2- или 3-тиенил, 2-, 4- или 5-тиазолил, 1-, 2-, 4- или 5-имидазолил, 2-, 4- или 5-пиримидинил, 2-пиразинил, 3- или 4-пиридазинил, 3-, 5- или 6-[1,2,4-триазинил] 3- или 5-[1,2,4-тиадазолил] 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-бензофуранил, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- или 7-индолил, 1-, 3-, 4- или 5-пирозолил, 2-, 4- или 5-оксазолил и тому подобное.

Под аминосульфонилом понимается сульфонилная группа, связанная с амино- или алкиламино-группой, имеющей 1 6 атомов углерода. Примерами являются $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHCH_3$, $-SO_2N(CH_3)_2$ и тому подобное.

Под моноалкиламиногруппой понимается аминогруппа, в которой один атом водорода замещен алкилом вышеуказанной характеристики.

Под диалкиламиногруппой понимается аминогруппа, в которой каждый атом углерода независимо замещен алкилом вышеуказанной характеристики.

Определенные соединения изобретения, например соединения, имеющие содержащий основной азотостаток, могут также образовывать фармацевтически приемлемые соли с органическими и неорганическими кислотами. Примерами подходящих кислот для солеобразования являются хлористоводородная, серная, фосфорная, уксусная, лимонная, щавелевая, малеиновая, салициловая, малоновая, фумаровая

янтарная, аскорбиновая, яблочная, метансульфоновая кислоты и другие общеизвестные минеральные и карбоновые кислоты. Соли получают путем взаимодействия свободного основания с желаемой кислотой в требуемом количестве.

Определенные соединения изобретения являются кислыми по структуре, например соединения, содержащие карбоксильную или фенольную гидроксильную группу. Такие соединения могут образовывать фармацевтически приемлемые соли. Примерами таких солей являются натриевая, калиевая, кальциевая, алюминиевая, золотая и серебряная соли. Возможны также соли, образуемые с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как, например, аммиак, алкиламинами, оксиалкиламинами, N-метилглукамин и тому подобное.

Соединения согласно изобретению можно получать общеизвестными методами. Некоторые из них поясняются в нижеследующем. Возможны и другие методы или же варианты нижеприведенных реакций.

Согласно методу 1 (см. в конце текста) соединения формулы (IV) можно получать путем взаимодействия соединения (II) с агентом нитрозирования, таким как, например, азотистая кислота. Эта реакция описана в источнике "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, The Pyrimidines, изд. Interscience Publishers, John Wiley Sons, Нью-Йорк (1962).

Соединения формулы (VI) можно получать путем взаимодействия соединения (IV) с восстанавливающим агентом, таким как, например, водород в присутствии катализатора, металлом в присутствии кислоты, или с серосодержащим восстанавливающим агентом, таким как, например, дитионит натрия. Эта реакция также описана в вышеприведенном источнике.

Соединения формулы (VIII) можно получать путем восстановительного алкилирования соединения (VI), например, путем взаимодействия соединения (VI) с карбонильным соединением с последующим восстановлением получаемого при этом промежуточного соединения путем каталитического гидрирования или путем восстановления восстанавливающим гидридом, таким как, например, цианоборгидрид натрия, как это описано Мери Физером и Луис Физером в источнике "Reagents for Organic Synthesis", том 1-13, изд. John Wiley Sons, Нью-Йорк (1979-1988).

Соединения формулы (XIV) можно получать путем циклизации аддукта, получаемого в результате взаимодействия соединения (VIII) с производным карбоновой кислоты, таким как, например, ортоэфир формулы $R_3C(OCH_3)_3$, как это описано в источнике "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A Series of Monographs, The Fused Pyrimidines, том, 2, Purines, изд. Interscience Publishers, John Wiley Sons, Нью-Йорк (1967).

Соединения формулы (XVI), где X означает хлор или бром, можно получать путем взаимодействия соединения формулы (XIV) с агентом галогенирования, таким как, например, оксихлорид фосфора ($POCl_3$), как это описано в вышеуказанном источнике

"The Fused Pyrimidines".

Соединения формулы (XIX) можно получать путем аминирования соединения (XVI) аминспиртом формулы (XVIII), в случае необходимости в присутствии подходящего акцептора кислоты, такого как, например, тизтиламин. Эту реакцию можно осуществлять, например, указанным в вышеприведенном источнике "The Fused Pyrimidines" образом. Предпочтительно работают с избытком диизопропилэтиламина в среде растворителя, такого как, например, N-метилпирролидинон, при температурах от 100 до 150°C.

Целевое соединение формулы (I) можно получать путем замыкания кольца, которое можно осуществлять путем взаимодействия соединения формулы (XIX) с подходящим обезвоживающим агентом, таким как, например, тионилхлорид или дибромид трифенилфосфина. Эту реакцию можно проводить описанным Мери Физером и Луис Физером в вышеуказанном источнике образом.

Соединения формул (I) и (I'), в которых R¹ или R² означает бензил или замещенный бензил, можно переводить в соединения формул (I) и (I'), в которых R¹ или R² означает водород, например, за счет обработки водородом в присутствии палладиевого катализатора. Соединения формул (I) и (II), в которых R¹ или R² означает водород, можно переводить в соединения формул (I) и (I'), в которых R¹ или R² имеет указанные для R¹ и R² значения за исключением водорода, путем взаимодействия с алкилирующим агентом формулы R¹Y или R²Y, в которой Y означает удаляемую группу, например галоид или сульфонат, как, например, мезилат или тозилат, в присутствии подходящего основания.

Согласно методам 2 и 3 (см. в конце текста) соединения формулы (XXI) можно получать путем взаимодействия производного 2,6-дихлорпурина формулы (XX) с бензиловым спиртом формулы R⁵OH, в которой R⁵ означает бензил или замещенный бензил, в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидрид натрия, в среде растворителя, такого как, например, диметилформамид или тетрагидрофуран. Соединение формулы (XXI) подвергают взаимодействию с соединением формулы R²Y, в которой R² и Y имеют вышеуказанное значение, в присутствии основания, такого как, например, карбонат калия, в среде растворителя, такого как, например, диметилформамид. При этом получают смесь, содержащую минохлорированные пурины формул (XXII) и (XXX). Эту смесь можно разделять известными приемами, например хроматографией или кристаллизацией.

Согласно методу 2 соединение формулы (XXII) можно подвергать взаимодействию с кислотой, такой как, например, кислота формулы HX, в которой X означает хлор или бром, в среде органической кислоты, такой как, например, уксусная кислота. Получаемое при этом соединение формулы (XXIII) можно подвергать взаимодействию с соединением формулы R¹Y¹, в которой R¹ имеет

вышеуказанное значение, а Y¹ имеет указанное выше для радикала Y значение, в присутствии основания, такого как, например, гидроокись лития, в среде диметилформамида (см. например, Д. Ранганатан и Ф.Фероки, Tet. Lett, 25, 5701, 1984). Получаемое при этом соединение формулы (XVI) можно переводить в целевое соединение формулы (I) описанным выше образом (см. метод 1). Входящие в метод 3 для получения целевых соединений формулы (I') реакции можно осуществлять тем же образом, что и согласно методам 1 и 2.

Согласно методу 4 (см. в конце текста) соединения формулы (I) или (I'), в которой R³ означает алкил, галоид, алкилтио, карбоксил или алкоксикарбонил, можно получать путем взаимодействия соединения формулы (I) или (I'), в которой R³ означает водород, с основанием, таким как, например, диизопропиламид лития, в среде подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран. Получаемое при этом соединение подвергают взаимодействию с обеспечивающим значение радикала R³ реагентом, например с бромом, для получения соединения, у которого R³ означает бром, с дисульфидом, например CH₃SSCH₃, для получения соединения, у которого R³ означает метилтио, с двуокисью углерода для получения соединения, у которого R³ означает карбоксил, с метилйодидом для получения соединения, у которого R³ означает метил, и тому подобное. Соответствующие реакции осуществляют известными приемами (см. например, Х.Хаякава, К.Харагучи, Х.Танака и Т.Миясакэ, Chem. Pharm. Bull. 35(1), с. 72, 79, 1987). Соединение формулы (I), в которой R³ означает амино, моноалкиламино, диалкиламино, алкилтио или алкокси, можно получать путем взаимодействия соединения формулы (I), в которой R³ означает галоид, с амином, алкилмеркаптидом или гидроокисью щелочного металла. Эту реакцию осуществляют в соответствии с данными вышеприведенного литературного источника "The Fused Pyrimidines".

Согласно методу 5 (см. в конце текста) серосодержащие соединения формул (I) и (I'), в которых J означает серу, можно получать путем взаимодействия кислородсодержащего соединения формулы (I) или (I'), в которой J означает кислород, с сульфорирующим агентом, таким как, например, пентисульфид фосфора, или реагентом Лоувессона. Эту реакцию осуществляют в соответствии с литературными данными (см. И.Марч, "Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms and Structure, 3-е издание, изд. John Wiley Sons, Нью-Йорк (1985), с. 793-795).

Аминоспирты формулы (XVIII) известны или могут получаться известными методами, например согласно данными в источнике "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, 2-е издание, том 1, часть D, с.34-37. Соединения формулы (XVIIIa) представляют собой тот случай, где (R^a и R^b) и (R^b и R^c) образуют насыщенное кольцо, причем R^b означает CH, а n-O. Эти соединения могут получаться согласно схеме 1 (см. в конце текста), где p означает 2 или 3, а R^a, R^c и R^d имеют вышеуказанное значение. При этом

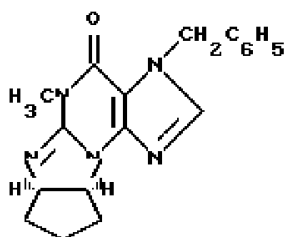
соединение формулы (LIII) можно получать путем взаимодействия соединения формулы (LI) с металлоорганическим реагентом формулы (LII), то есть реагентом Гриньяра или цинково-медным реагентом согласно данным в Е. И. Кори и другие, Journal of American Chemical Society, 1978, с. 6294 или же П. Кнохель и другие, Journal of Organic Chemistry, 1989, с. 5200. Соединение формулы (LIV) можно получать путем взаимодействия соединения (LIII) с протонной кислотой в среде спирта, например толуолсульфокислотой или хлористоводородной кислотой в среде метанола, при кипячении с последующей обработкой водным раствором протонной кислоты в среде растворителя, например водным раствором хлористоводородной кислоты в среде тетрагидрофурана. В результате дополнительной обработки основанием, например карбонатом калия, в среде спирта, такого как, например, метанол, получают соединение формулы (LIV).

Соединение (XVIIIa) можно получать путем взаимодействия соединения формулы (LIV) с восстанавливающим агентом, например, путем гидрирования на никеле Ренея или же путем восстановления боргидридом натрия в среде спирта, например, метанола. Если же радикал R^d означает водород, то соединение формулы (XVIIIa) можно получать путем взаимодействия соединения формулы (LIV) с окисляющим агентом, таким как, например, хлорхромат пиридиния. Получаемый при этом кетон формулы (LV) подвергают восстановлению восстанавливающим агентом, таким как, например, боран, в среде спирта с последующим гидрированием в присутствии подходящего катализатора, например никеля Ренея.

Нижеследующие примеры поясняют получение типичных соединений данного изобретения. Однако объем изобретения нельзя рассматривать как ограниченный данными примерами.

Пример 1.

Цис-5,6а, 7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4-он

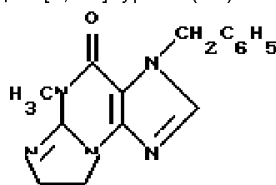


3,2 г (27 ммоль) тионилхлорида добавляют к раствору 3,0 г (8,8 ммоль) 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)-пурин-6-она в 150 мл хлористого метилена. Раствор перемешивают в течение ночи, промывают холодным раствором 2N гидроокиси натрия, сушат и растворитель упаривают. Остаток подвергают хроматографии на двуокиси кремния с применением в качестве элюента хлористого метилена и метанола в объемном соотношении 98:2. Целевой продукт получают в качестве вспененного твердого вещества МС (бомбардировка быстрыми атомами): $M + 1$ 322.

Пример 2.

7,8-Дигидро-5-метил-3-(фенилметил)-3Н-и

мидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



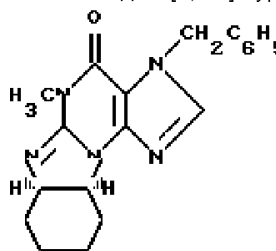
Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(2-оксиэтиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевой продукт получают в качестве белого твердого вещества. МС(EI): $M + 281$.

Пример 3.

Цис-6а,

7,8,9,10,10а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-б]-пурин-4(5Н)-он

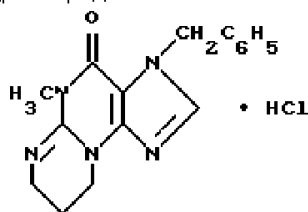


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве пены. МС(EI): $M + 335$.

Пример 4.

5,7,8,9-Тетрагидро-5-метил-3-(фенилметил)пиримидо(2,1-б)пурин-4(3Н)-он в виде гидрохлорида

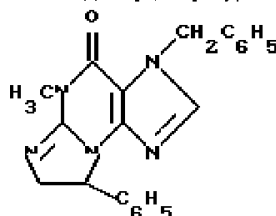


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(3-оксипропиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): $M-HCl$ 295.

Пример 5.

7,8-Дигидро-8-фенил-5-метил-3-(фенилметил)-3Н-имидазо[2,1-б] пурин -4(5Н)-он



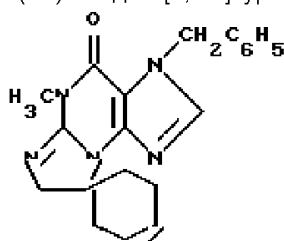
Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(2-окси-2-фенилэтиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве бесцветной смолы. МС (бомбардировка быстрыми атомами): $M + 1 = 358$.

Пример 6.

5',

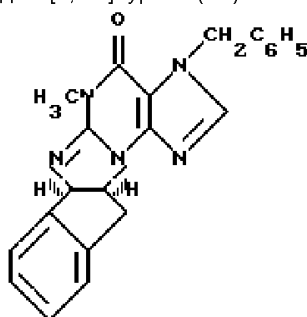
7'-Дигидро-5'-метил-3'-(фенилметил)спиро[циклогексан
-1,8'-(8Н)-имидазо[2,1-б]пурин]-4'(3'Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(1-(оксициклогексил)метиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС(Cl):М + 1 350.

Пример 7.

Цис-5,6а, 11,11а-тетрагидро-5-метил-3-(фенилметил)индено[1', 2': 4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он.

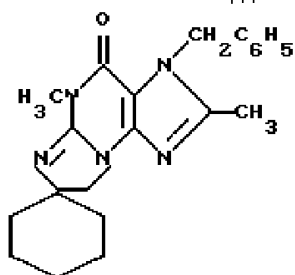


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(2-окси-1-инданиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве вспененного твердого вещества. МС (Cl): М + 1374.

Аналогично примеру 1 получают еще следующие соединения (с применением подходящего аминспирта):

7А8

5', 7'-Дигидро-2', 5'-диметил-3'-(фенилметил)спиро{циклогексан - 1,7'(8Н) имидазо[2,1-б]пурин}-4'(3Н)-он в качестве беловатого твердого вещества

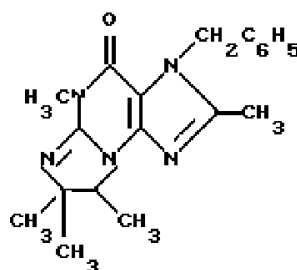


МС (EI): М + 363.

7А9

7,8 Дигидро-2, 5, 7, 7, 8(RS)-пентаметил-3-имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он в качестве белого твердого вещества

5



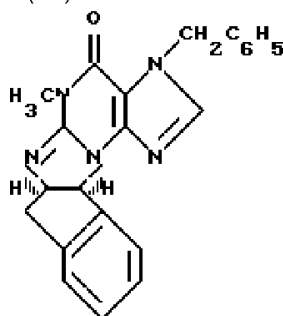
10

МС (EI):М + 247.

Пример 8.

Цис-5,6а, 7,11b-тетрагидро-5-метил-3-(фенилметил)индено[2',1',4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

15



20

25

Повторяют пример 1 с той же разницей, что применяют 2-(1-окси-2-инданиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Получают целевой продукт в качестве белого твердого вещества. МС (Cl):М+1 370.

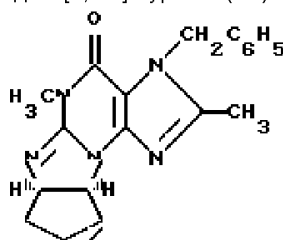
30

Пример 9.

Цис-5,6а,

7,8,9,9а-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]-пурин-4(3Н)-он

35



40

Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(транс-2-оксициклопентил-амино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевой продукт получают в качестве беловатого твердого вещества. МС (Cl): М + 1=336.

45

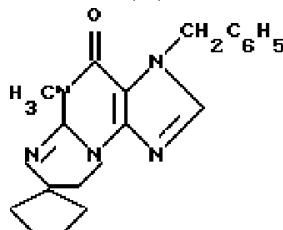
Аналогично примеру 1 получают еще следующие соединения (с применением подходящего аминспирта).

50

9А3

5'-Метил-3'-(фенилметил)-спиро[циклопентан-1,7'(8'Н)-(3'Н)-имидазо[2,1-б]пурин]-4'(5'Н)-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (Cl): М + 1=336.

55



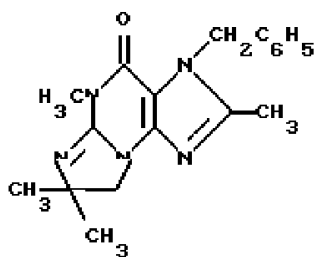
60

9А4

7,8-Дигидро-2, 5, 7-тетраметил-3-(фенилметил)-3Н

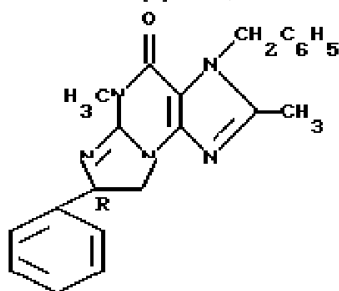
7,

-имидазо[2,1-b]пурин-4-(5'H)-он в качестве вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1324.



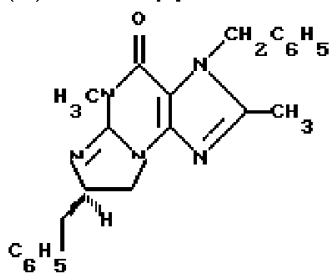
9A5

7,8-Дигидро-7(R)-фенил-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (CI): М + 1= 372. $[\alpha]_D^{26} = 44,4^\circ$



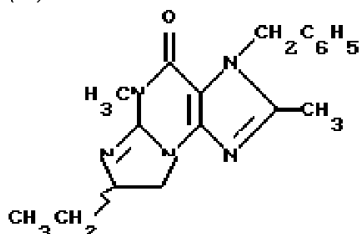
9A6

7,8-Дигидро-2,5-диметил-3,7(R)-бис(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (EI). М + 385. $[\alpha]_D^{23,5} = 11,6^\circ$.



9A7

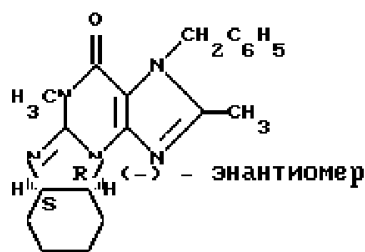
(±)-7,8-Дигидро-2,5-диметил-7-этил-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (CI): М + 1 324.



9A8

6a(S)-7,8,9,10,10a(R)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3H-бензимидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатой пены. МС (CI): М+1 350. $[\alpha]_D^{26} = -79,1^\circ$.

5

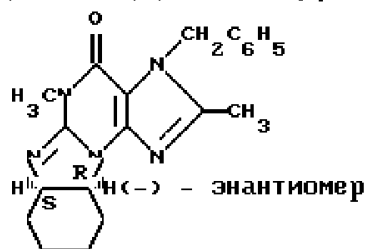


9A9

6a(R)-7,8,9,10,10a(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве беловатого вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1 350. $[\alpha]_D^{26} = +83,0^\circ$.

10

15



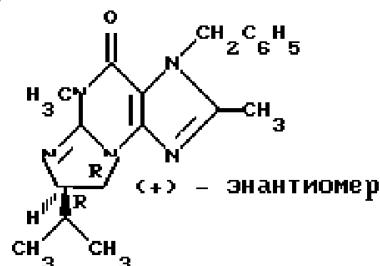
20

9A10

7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(R)-изопропил-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (CI): М + 1 338. $[\alpha]_D^{26} = 64,8^\circ$.

25

30



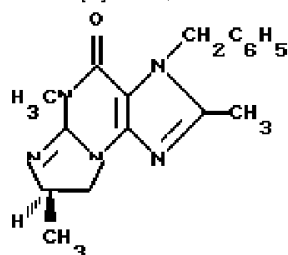
35

40

9A11

7,8-Дигидро-2,5,7(R)-триметил-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1310. $[\alpha]_D^{26} = 79,4^\circ$.

45



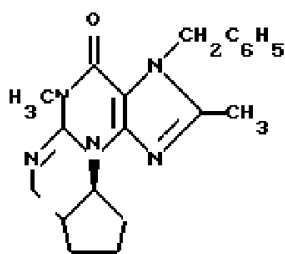
50

55

9A12

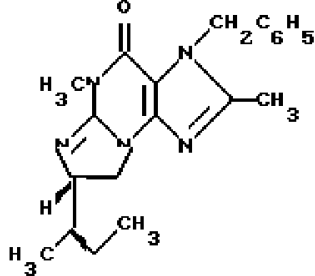
Цис-7,7a,8,9,10,10a-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3H-циклопента[5,6]пиримидо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатого вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1=350.

60



9A13
7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(S)-(1-метилпропил)-3-(фенилметил)-3H

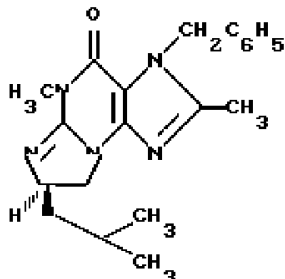
-имидазо[2,1-b]пурин-4(5H)-он в качестве кристаллического твердого вещества. МС М + 1352 (бомбардировка с быстрыми атомами). $[\alpha]_D^{24} = -60,8^\circ$.



9A14
7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(R)-(2-метилпропил)-3-(фенилметил)-3H-имидазо-[2,1-b]

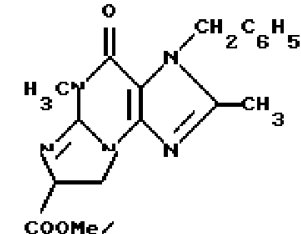
пурин-4(5H)-он в качестве прозрачной смолы.

МС (Cl): М + 1 352. $[\alpha]_D^{24} = +73,1^\circ$.



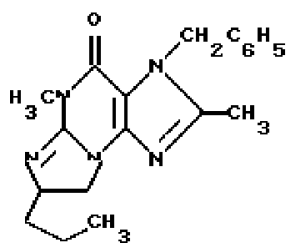
9A15
7,8-Дигидро-2,5-диметил- 7(R, S)-(метоксикарбонил)-3-(фенилметил)-3H

-имидазо[2,1-b]пурин-4(5H)-он в качестве коричневой пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами) М + 1 354.



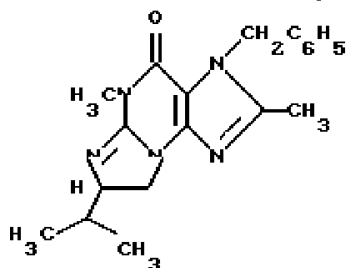
9A16
7,8-Дигидро-2,5-диметил-7-(R,S)-(1-пропил)-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-5] пурин-4(5H)-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (Cl): М + 1 338.

5



9A17
7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(S)-1-(метилэтил)-3-(фенилметил)-3H-имидазо[2,1-b]пурин-4(5H)-он в качестве белого вспененного твердого вещества. МС (Cl): М + 1 338. $[\alpha]_D^{23,5} = -65,6^\circ$.

15

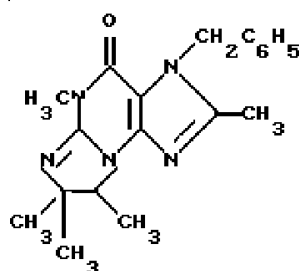


20

9A18
7,8-Дигидро-2,5,7,7,8(R, S)-пентаметил-3-(фенилметил)-3H

-имидазо[2,1-b] пурин-4(5H)-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (El): М + 337.

30

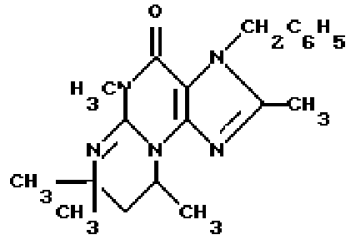


35

9A19
5,7,8,9-Тетрагидро-2,5,7,9(R, S)-пентаметил-3-(фенилметил)-пиримидо[2,1-b]

-пурин-4(3H)-он в качестве белого твердого вещества. МС (El): М + 351.

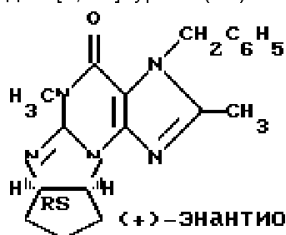
45



50

Пример 10.
5,6a(R),7,8,9,9a(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он

55



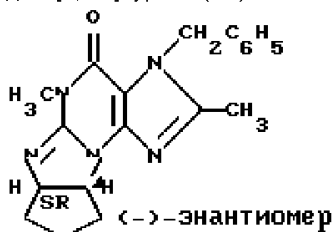
60

(+)-энантиомер

Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(2(R)-окси-1(R)-циклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (CI): $M + 1$ 336, $[\alpha]_D^{26} = +122,4^\circ$.

Пример 11.

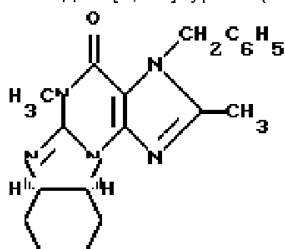
5,6a(S),7,8,9,9a(R)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(2(S)-окси-1(S)-циклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (CI): $M + 1$ 336, $[\alpha]_D^{26} = -122,4^\circ$.

Пример 12.

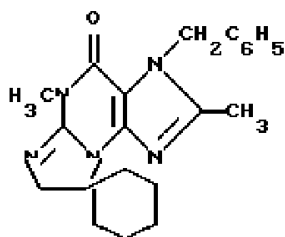
Цис-6a,7,8,9,10,10a-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-b]пурин-4(5H)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (CI): $M + 1$ 350.

Пример 13.

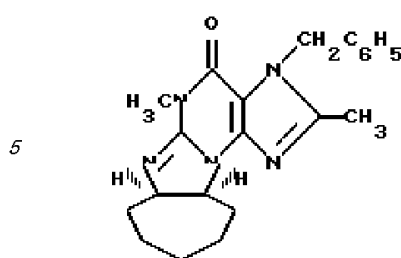
5',7'-дигидро-2',5'-диметил-3'-(фенилметил)спиро[циклогексан-1,8'-(8Н)-имидазо[2,1-b]пурин-4'(3Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(1-(оксициклогексил)метиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве коричневатого вспененного твердого вещества. МС (CI): $M + 1$ 364.

Пример 14.

Цис-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-циклопент[6,7]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он

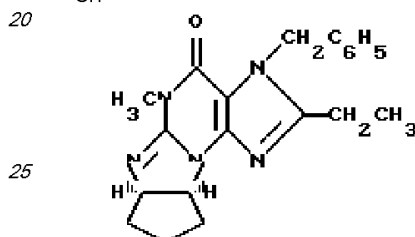


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(транс-2-оксициклопептиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве светло-желтой пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): $M + 1$ 364.

Пример 15.

Цис-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-5-метил-2-этил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он

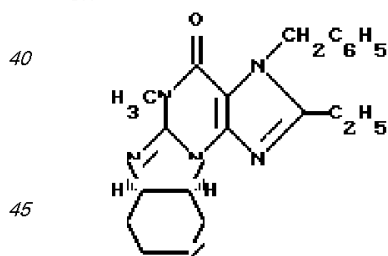


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(транс-2-оксициклопентиламино)-8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве коричневатого твердого вещества. МС (EI): $M + 349$.

Пример 16.

Цис-6a,7,8,9,10,10a-гексагидро-5-метил-2-этил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-b]пурин-4(5H)-он



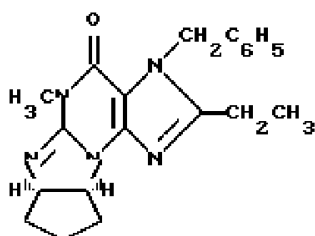
Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

2-(транс-2-оксициклогексиламино)-8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве светло-желтого твердого вещества. МС (CI) $M + 1$ 364.

Аналогично получают еще следующее соединение:

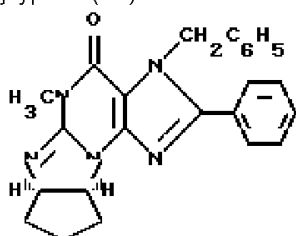
16A1

Цис-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-5-метил-2-этил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]-имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (EI): $M + 349$.



Пример 17.

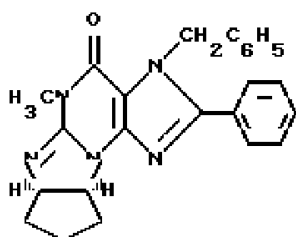
Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-2-фенил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]-имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 398.

Пример 17а.

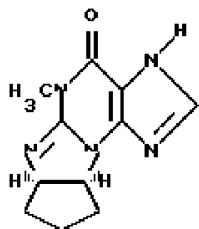
Цис-6а, 7,8,9,10,10а-гексагидро-5-метил-2-фенил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Повторяют пример 1; с той разницей, что применяют 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-6-он. Целевое соединение получают в качестве белой пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 412.

Пример 18.

Цис-5,6а, 7,8,9,9а-гексагидро-5-метилциклопента[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

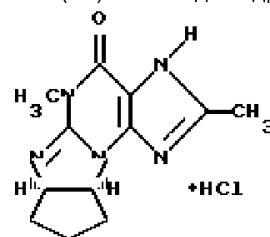


0,3 г (0,93 ммоль) цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)циклопента[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4-она подвергают гидрированию в 125 мл этанола, содержащего 0,4 г катализатора Перлмана, при комнатной температуре и давлении примерно 4,2 кг/см². Катализатор фильтруют, растворитель удаляют и остаток перекристаллизовывают. Получают целевое соединение в качестве белого твердого

вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 232.

Пример 19.

Цис-5,6а, 7,8,9,9а-гексагидро-2,5-диметилциклопента[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4-(3Н)-он в виде гидрохлорида.

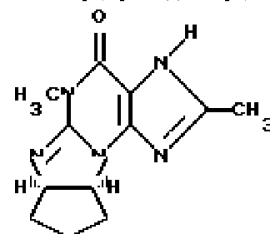


Повторяют пример 18 с той разницей, что применяют

цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4-(3Н)-он. Целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (EI): М НСI=245.

Пример 19а.

Цис-5,6а(Р), 7,8,9,9а(5)-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5]имидазо-[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

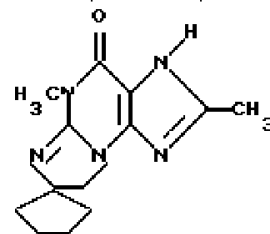


Повторяют пример 18 с той разницей, что гидрированию подвергают 5,6а(Р), 7,8,9,9а(5)-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4-(3Н)-он по примеру 10. При этом целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 246; $[\alpha]_D^{23,5} = +154,4^\circ$.

Путем гидрирования соответствующего бензильного производного аналогично примеру 18 получают следующие соединения. Пример 19б.

2'-метил-3'-сипиро{

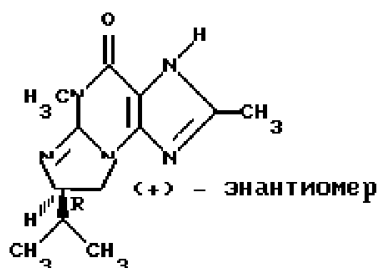
циклопентан-1,7'(8' H)-(3' H)-имидазо[2,1-б]пурин-4'(5'Н)-он в виде белого твердого вещества



МС (CI): М + 1 260.

Пример 19в.

7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(Р)-(1-метилэтил)-3 H -имидазо[2,1-б] пурин-4(5 H)-он в качестве беловатого твердого вещества.

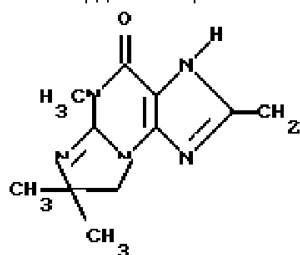


МС (СI): М + 1 248; $[\alpha]_D^{26} = +84,4^\circ$.

Пример 19г.

7,8-Дигидро-2,5,7,7-тетраметил-3

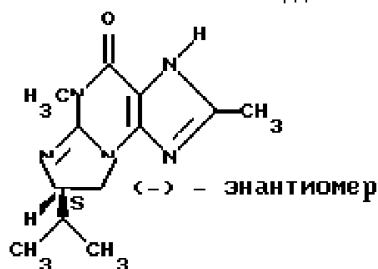
-имидазо[2,1-б] пурин-4(5H)-он в качестве белого твердого вещества.



МС (СI): М + 1 234.

Пример 19д.

7,8-Дигидро-2,5-диметил-7(S)-(1-метилэтил)-3-имидазо[2,1-б] пурин-4(5H)-он в качестве светло-желтого твердого вещества

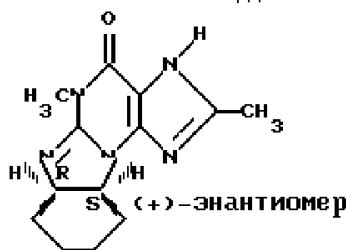


МС (СI): М + 1 248; $[\alpha]_D^{23} = -88,4^\circ$.

Пример 19е.

6а(R),

7,8,9,10,10а(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5H)-он в качестве беловатого твердого вещества



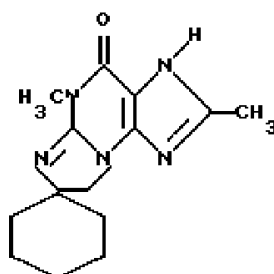
МС (СI): М + 1 260; $[\alpha]_D^{22} = +116,3^\circ$.

Пример 19ж.

5', 7'-Дигидро-2', 5'-диметилспиро{циклогексан-1,7'(8H)-имидазо[2,1-б]

пурин}-4'(3H)-он в качестве белого твердого вещества

5



10

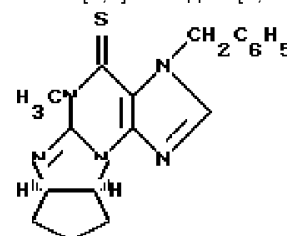
МС (СI): М + 1 274.

Пример 20.

Цис-5,6а,

7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)-циклопента[4,5] имидазо[2,1-б]пурин-4(3H)-тион

15



20

0,16 г (0,5 ммоль) Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)-циклопента[4,5]имидазо[2,1-б]пурин -4(3H)-она подвергают взаимодействию с 0,2 г (0,5 ммоль) реактива Лаувесона в среде ксилола в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток очищают хроматографией на двуокиси кремния с применением в качестве элюента смеси хлористого метилена и метанола в объемном соотношении 98:2. Целевой продукт получают в качестве желтой пены. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М+1 338.

30

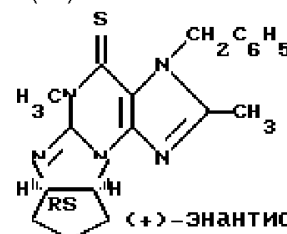
Пример 20а.

5,6а(R),

7,8,9,9а(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3H)-тион

35

40



45

Повторяют пример 20 с той разницей, что применяют

5,6а(R),7,8,9,9а(S)-гексагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5] имидазо[2,1-б] пурин-4(3H)-он. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М+1=352.

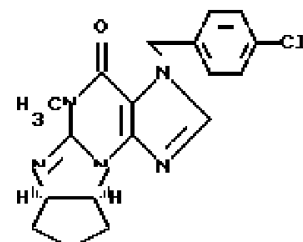
50

Пример 21.

Цис-5,6а,

7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(4-хлорфенилметил)-циклопента[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3H)-он

55



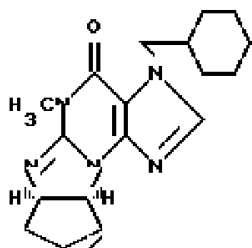
60

0,5 г (2,2 ммоль) раствора

цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метилциклопента[4,5]-имидазо[2,1-б]пурин-4-она в диметилформамиде прикапливают к суспензии 0,1 г (2,4 ммоль) 60%-ного гидрата натрия в диметилформамиде при температуре 30°C. После прекращения выделения газа добавляют 0,5 г (2,4 ммоль) 4-хлорбензилхлорида в 2 мл диметилформамида, после чего нагревают в течение 2 ч при температуре 50°C. Диметилформамид удаляют и остаток распределяют между сложным этиловым эфиром уксусной кислоты и водой. После сушки, упаривания растворителя и перекристаллизации из ацетонитрила получают целевое соединение в качестве белого твердого вещества. МС (СI): М + 356.

Пример 22.

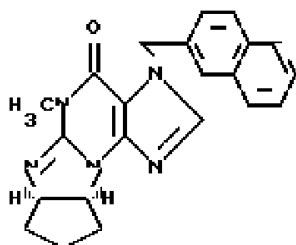
Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(циклогексилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 21 с той разницей, что применяют бромметилциклогексан. При этом целевое соединение получают в качестве беловатой пены. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М+1 328.

Пример 23.

Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(2-нафтилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(ОН)-он

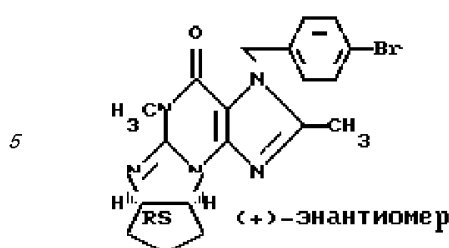


Повторяют пример 21 с той разницей, что применяют 2-(бромметил)нафталин. При этом целевое соединение получают в качестве белого вспененного твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М+1 372.

Аналогично примерам 21 23 получают следующие соединения (с применением подходящего алкилгалоида).

23А1

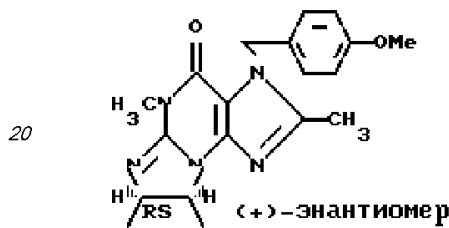
5,6а(Р),7,8,9,9а(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(4-бромфенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он в качестве желтых кристаллов



МС (ЕI): М + 414; $[\alpha]_D^{26} = +98,6^\circ$.
23А2

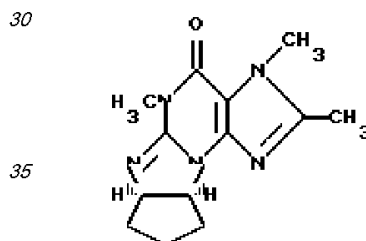
5,6а(Р)-7,8,9,9а(S)-Гексагидро-2,5-диметил-3-(4-метоксифенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он в качестве

желтого твердого вещества



МС (СI): М+1 366; $[\alpha]_D^{26} = +116,7^\circ$
Пример 24.

Цис-5,6а,7,8,9а-гексагидро-2,3,5-триметил-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 21 с той разницей, что применяют

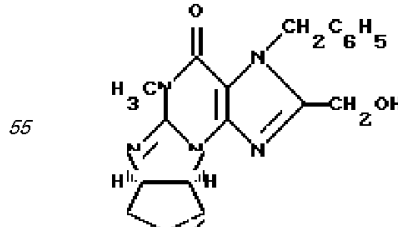
цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он в

виде гидрохлорида и метилйодид вместо 4-хлорбензилхлорида. При этом целевое соединение получают в качестве коричневого твердого вещества.

МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М+1 260.

Пример 25.

Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2-(оксиметил)-5-метил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

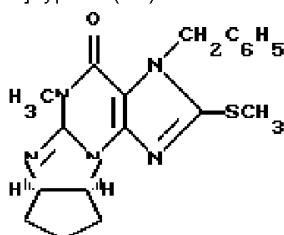


0,3 г (0,93 ммоль)
цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-она в 4 мл тетрагидрофурана добавляют к раствору диизопропиламида лития (полученного из 0,34 мл диизопропиламина в 2 мл тетрагидрофурана и 1,0 мл 2,5 М н-бутил лития) при

температуре -78°C . Через час формальдегид барботированием вводят в реакционную смесь в течение 10 мин. Реакционную смесь перемешивают при температуре -78°C в течение 30 мин, после чего нагревают до комнатной температуры в течение 30 мин и добавляют уксусную кислоту, гидроокись натрия и хлористый метилен. Слой хлористого метилена сгущают в вакууме и очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 5%-ного метанола в хлористом метиле. При этом получают целевое соединение в качестве твердого вещества с точкой плавления $228-229^{\circ}\text{C}$.

Пример 26.

Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2-метилтио-5-метил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]-имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

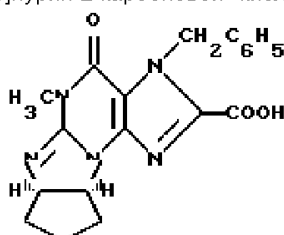


Повторяют пример 25 с той разницей, что применяют 2,5 экв. диметилдисульфида в качестве электрофильного реагента.

МС (СI): $M + 1$ 368.

Пример 27.

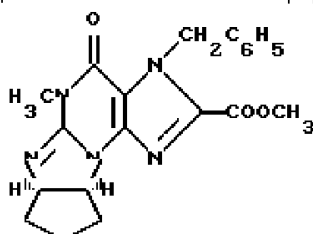
Цис-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидро-5-метил-4-оксо-3-(фенилметил)циклопент[4,5]-имидазо[2,1-б]пурин-2-карбоновой кислоты



Повторяют пример 25 с той разницей, что применяют избыток двуокиси углерода в качестве электрофильного реагента. При этом целевое соединение получают в качестве дигидрата натриевой соли. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): $M + 1$ 324.

Пример 28.

Цис-3,4,5,6а,7,8,9,9а-октагидро-5-метил-4-оксо-3-(фенилметил)циклопент[4,5]-имидазо[2,1-б] пурин-2-карбоновой кислоты в виде сложного метилового эфира.

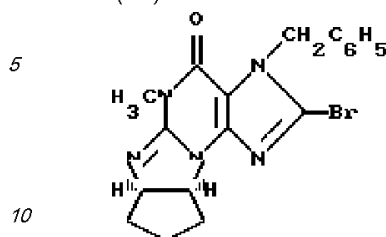


Данное целевое соединение получают путем обработки соединения примера 27 эфирным CH_2N_2 . Полученный сложный метиловый эфир имеет точку плавления $185-186^{\circ}\text{C}$.

Пример 29.

Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2-бром-5-мет

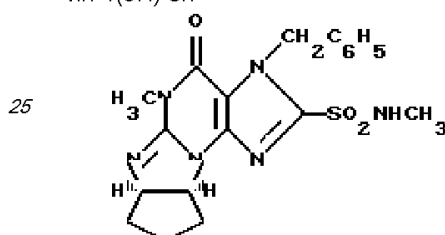
ил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 25 с той разницей, что применяют 2,5 эквивалента диизопропиламида лития и 2,5 М брома в качестве электрофильного реагента. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): $M + 1$ 402, 400.

Пример 29а.

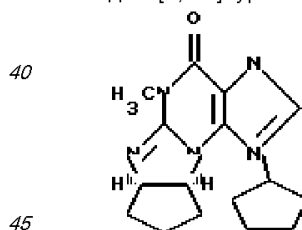
Цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2-(метиламиносульфонил)-5-метил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 25 с той разницей, что используют диизопропиламид лития, сульфориохлорид и водный метиламин. При этом целевое соединение получают в качестве твердого вещества. МС (EI): M 414.

Пример 30.

Цис-1-циклопентил-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-5-метилциклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(1Н)-он.



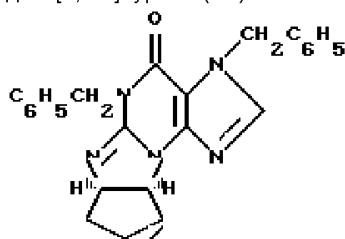
Смесь 1,4 г

2-бром-1-метил-9-циклопентилпурин-6-она и 2-хлор-1-метил-9-циклопентилпурин-6-она смешивают с 1,2 г (11 ммоль) ($\pm$) транс-2-аминоциклопентанола и 1,2 мл триэтиламина в 20 мл ацетонитрила и смесь нагревают с обратным холодильником в течение 12 ч. Получаемую смесь охлаждают, сгущают в вакууме и распределяют между смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофурана в соотношении 1:1 и гидроокисью натрия. Органические слои сгущают в вакууме и остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 6% этанола в хлористом метиле. При этом получают 1,4 г 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-9-циклопентилпурин-6-она в качестве твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми ионами): $M + H$ 318). 1,3 г (4,1 ммоль) этого соединения и дибромид трифенилфосфина (полученный из 1,2 г трифенилфосфина и 0,2 мл брома в 20 мл диметилформамида)

перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего нагревают до температуры 70°C в течение 12 ч. После охлаждения pH реакционной смеси доводят до 10 путем добавления разбавленной гидроокиси натрия и получаемый раствор экстрагируют смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофурана в соотношении 1:1. Органический слой сгущают в вакууме и очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 15% этанола в хлористом метиле. После перекристаллизации из хлористого метилена и гексана получают целевой продукт в качестве твердого вещества с точкой плавления 194-195°C.

Пример 31.

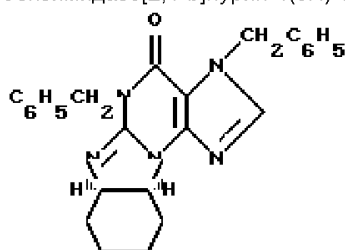
Цис-5,6а, 7,8,9а-гексагидро-3,5-бис-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что циклизации подвергают 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве беловатого вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1 398.

Пример 32.

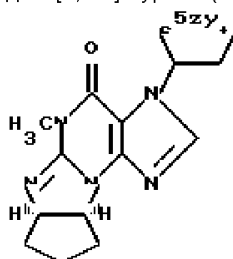
Цис-6а, 7,8,9,10,10а-гексагидро-3,5-бис-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что циклизации подвергают 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве коричневатой пены. МС (CI): М + 1 412.

Пример 33.

Цис-3-циклопентил-5,6а, 7,8,9,9а-гексагидро-5-метилциклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



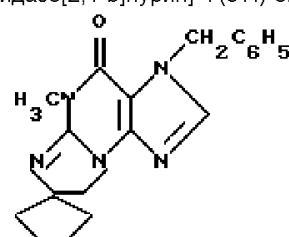
Смесь 11,4 г
2-бром-1-метил-7-циклопентилпурин-6-она и
2-хлор-1-метил-7-циклопентилпурин-6-она, 1,2
г (11 ммоль) (±)-транс-2-аминоциклопентанола

и 1,2 мл триэтиламина в 20 мл ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 12 ч. Получаемую смесь охлаждают, сгущают в вакууме и распределяют между смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофурана в соотношении 1:1 и гидроокисью натрия. Органические слои сгущают в вакууме и остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 6% этанола в хлористом метиле. Получают 1,4 г

2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-7-циклопентилпурин-6-она. МС (с бомбардировкой быстрыми ионами): М + Н 318. 1,3 г (4,1 ммоль) этого соединения и дибромид трифенилфосфина (полученный из 1,2 г трифенилфосфина и 0,2 мл брома в 20 мл диметилформамида) перемешивают при комнатной температуре в течение 18 часов, после чего нагревают до температуры 70°C в течение 6 часов. После охлаждения pH реакционной смеси доводят до 10 путем добавления разбавленной гидроокиси натрия и получаемый раствор экстрагируют смесью сложного этилового эфира уксусной кислоты и тетрагидрофурана в соотношении 1:1. Органический слой сгущают в вакууме и очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 15% этанола в хлористом метиле. После перекристаллизации из хлористого метилена и гексана получают целевое соединение в качестве твердого вещества с точкой плавления 133-134°C.

Пример 34.

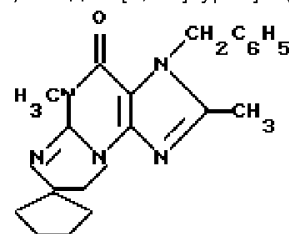
5'-метил-3'-(фенилметил)-спиро[циклопентан-1,7'(8'Н)-(3'Н)-имидазо[2,1-б]пурин-4'(5'Н)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(1-оксиметилциклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве беловатого твердого вещества. МС (EI): М + 335.

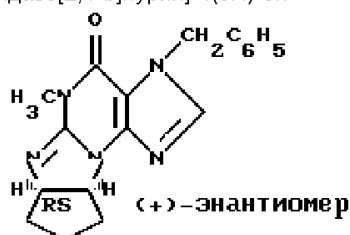
Пример 34а.

2', 5'-диметил-3'-(фенилметил)-спиро[циклопентан-1,7'(8'Н)-(3'Н)-имидазо[2,1-б]пурин-4'(5'Н)-он



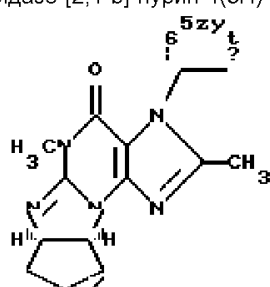
Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(1-оксиметилциклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве беловатого твердого вещества. МС (EI): М + 349.

Пример 35.
Цис-5,6a(R)-7,8,9,9a(S)-гексагидро-5-метил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он



Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют 2-(2(R)-окси-1(R)-циклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он. При этом целевое соединение получают в качестве твердого вещества с точкой плавления 145-146 °C.

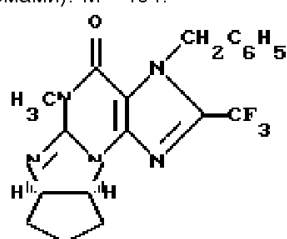
Пример 36.
Цис-3-циклопентил-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-2,5-диметилциклопент[4,5]имидазо[2,1-b]-пурин-4(3H)-он



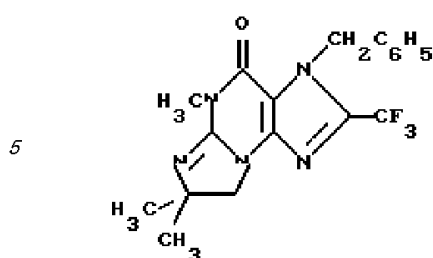
Повторяют пример 25 с той разницей, что применяют цис-3-циклопентил-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-5-метил-циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он и 2,5 эквивалента метилиодида в качестве электрофильного реагента. МС(Cl): М + 1 376.

Пример 37.
В результате обработки подходящего аминспирта по нижепредставленному примеру XXV тионилхлоридом получают следующие соединения:

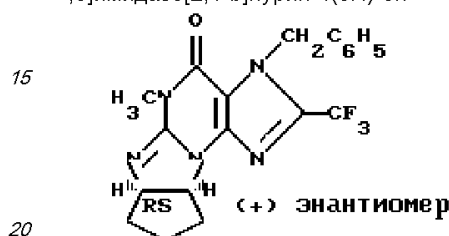
37A1
5'-метил-2'-трифторметил-3'-(фенилметил)спиро{циклопентан-1,7'(8'H)(3'H)имидазо[2,1-b]пурин}-4'(5'H)-он в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 404.



37A2
7,8-дигидро-5,7,7-триметил-2-трифторметил-3-(фенилметил)-3Н-имидазо[2,1-б]-пурин-4(5Н)-он в качестве белого твердого вещества. МС(Cl) М + 1 378.

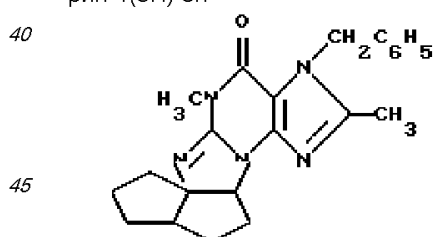


37A3
(+/-)-цис-5,6a,7,8,9,9a-гексагидро-5-метил-2-трифторметил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он



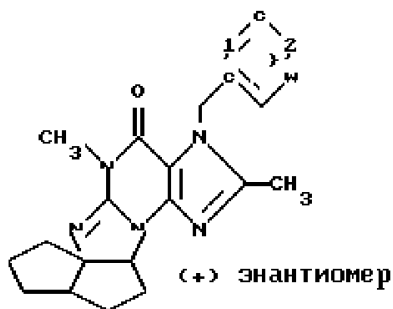
К раствору 0,9 г (2,2 моль) целевого аминспирта нижепредставленного примера XXV в 40 мл хлористого метилена добавляют 0,7 мл (9,2 моль) тионилхлорида. Реакционную смесь размешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего последовательно промывают холодной 2N гидроокисью натрия и водой, сушат и растворитель удаляют из органической фазы. Получаемый остаток подвергают хроматографии с применением в качестве элюента 2%-го метанола в хлористом метилена. Получают 0,61 г вышеприведенного целевого продукта в качестве белого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 390.

Пример 38.
(+/-)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-октагидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3Н-пенталено-[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Данное целевое соединение получают в результате обработки целевого соединения нижепредставленного примера XXIX тионилхлоридом в соответствии с нижепредставленным примером 1. Целевое соединение подвергают жидкостной хроматографии под давлением на хиральной неподвижной фазе марки Дайцель Хиральцель ОД. При проведении элюации описанным в примерах 39, 40 образом получают (+) и (-)-изомеры вышеприведенного соединения. МС(Cl): М + 1=376.

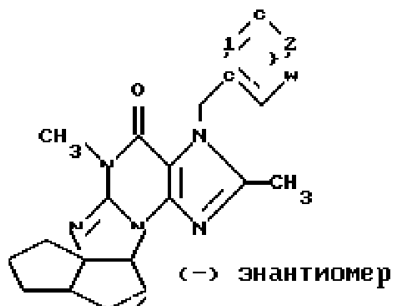
Пример 39.
(+)-6a,7,8,9,9a,10,11,11a-октагидро-2,5-диметил-3-фенилметил-3Н-пенталено-[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Целевое соединение примера 38 подтверждают жидкостной хроматографией под давлением на хиральной неподвижной фазе марки Дайцель Хиральцель ОД. В результате элюации смесью диэтиламина, 2-пропанола и гексана в соотношении 0,1: 20:80 получают целевое соединение в качестве твердого вещества. МС(Cl): М + 1 376.

Пример 40.

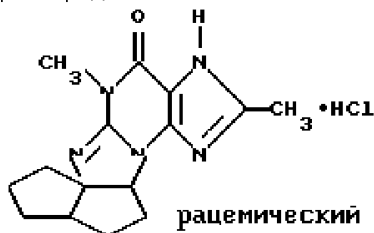
(-)-6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a-октагидро-2,5-диметил-3-фенил-3Н-пенталено-[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Целевое соединение примера 38 подвергают жидкостной хроматографии под давлением с применением хиральной неподвижной фазы марки Дайцель Хиральцель ОД. В результате элюации смесью диэтиламина, 2-пропанола и гексана в соотношении 0,1:20:80 получают целевое соединение в качестве твердого вещества. МС (Cl): М + 1 376.

Пример 41.

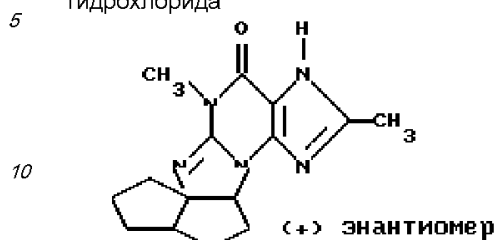
(+/-) 6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a-октагидро-2,5-диметил-3Н-пенталено[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он в виде гидрохлорида



0,86 г целевого соединения примера 38 в 80 мл эталона и 0,7 мл концентрированной хлористоводородной кислоты подвергают гидрированию водородом под давлением примерно 4,22 кг/см² в присутствии 1,0 г 20%-ного катализатора Перлмана. Через 48 ч фильтруют на кизельгуре и сгущают досуха. Остаток растворяют в воде с последующей лиофилизацией. При этом целевое соединение получают в качестве бесцветного порошка. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 286.

Пример 41a.

(+)-6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a-октагидро-2,5-диметил-3Н-пенталено[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он в виде гидрохлорида

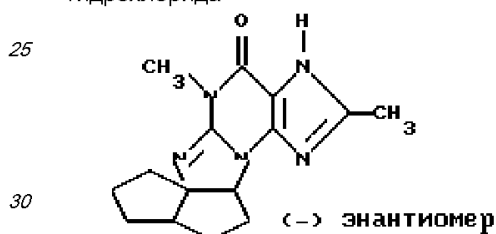


Данное целевое соединение получают путем обработки целевого соединения примера 39 в соответствии с примером 41. Бесцветный порошок [α]_D = +114,3 (3 мг/мл этанола)

МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 286.

Пример 41b.

(-)-6a, 7, 8, 9, 9a, 10, 11, 11a-октагидро-2,5-диметил-3Н-пенталено[6a',1':4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он в виде гидрохлорида



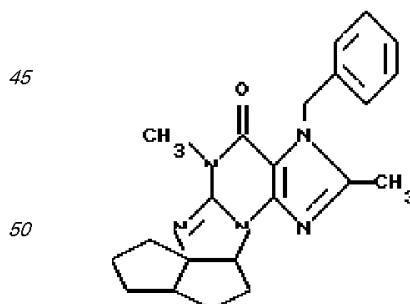
Данное целевое соединение в качестве бесцветного порошка получают путем обработки соединения примера 40 в соответствии с примером 41.

[α]_D = -122 (1,7 мг/мл метанола)

МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1286

Пример 42

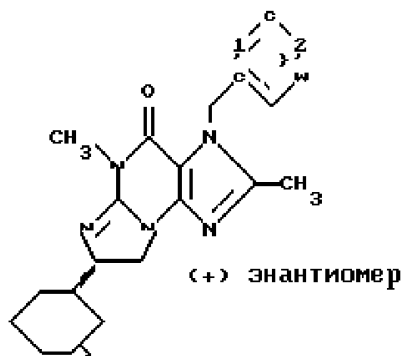
(3-фенилметил-6a, 7, 8, 9, 10, 10a, 11, 12, 13, 13a-декагидро-2,5-диметил-нафт[1,8a-d]имидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Данное целевое соединение получают путем обработки соединения, представленного ниже примера XXXI тионилхлоридом в соответствии с представленным ниже примером I. МС (EI): М + 403

Пример 43.

7(R)-циклогексил-7,8-дигидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3Н-имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он

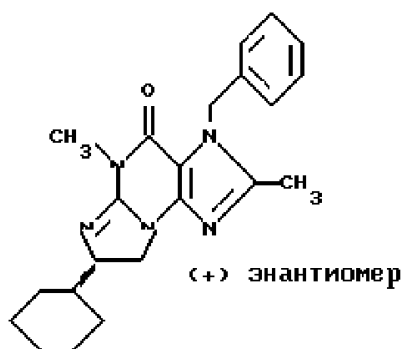


2-[2-окси-1(R)-(циклогексил)этиламино]-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он подвергают взаимодействию с дибромидом трифенилфосфина в среде диметилформамида при температуре 65°C в течение 18 ч. После охлаждения реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом. Водную фазу обрабатывают разбавленной гидроокисью натрия и экстрагируют смесью этилацетата и тетрагидрофурана в соотношении 1:1. Органический слой сгущают и остаток очищают хроматографией на силикагеле с применением в качестве элюента 6% этанола в дихлорметане. При этом целевое соединение получают в качестве бежевого твердого вещества.

МС (CI): $M + 1 = 378$.

Пример 44.

7(R)-циклогексил-7,8-дигидро-2,5-диметил-3Н-имидазо[2,1-*b*] пурин- 4-(5Н)-он в виде гидрохлорида



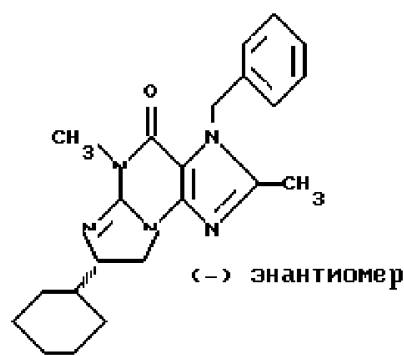
Данное целевое соединение в виде порошка получают в результате обработки целевого соединения примера 43 в соответствии с примером 41 в присутствии катализатора Перлмана.

$[\alpha]_D^{23} = +46,2^\circ$ (метанол); МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): $M+1 = 288$.

Пример 45.

7(S)-циклогексил-7,8-дигидро-2,5-диметил-3-(фенилметил)-3Н-имидазо[2,1-*b*]пурин-4(3Н)-он

5
10



Данное целевое соединение получают путем обработки

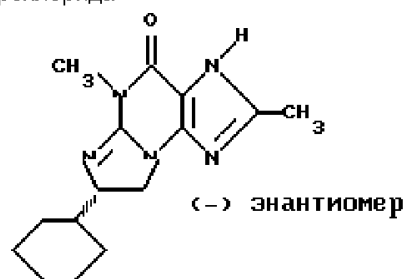
2-[2-окси-1-(S)-(циклогексил)этиламино]-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-она дибромидом трифенилфосфина в соответствии с примером 43. Точка плавления: 99-101°C.

МС (EI): $M + 377$.

Пример 46.

7(S)-циклогексил-7,8-дигидро-2,5-диметил-3Н- имидазо[2,1-*b*] пурин-4(5Н)-он в виде гидрохлорида

25
30



Данное целевое соединение в качестве порошка получают путем обработки целевого соединения примера 45 в соответствии с примером 41 в присутствии катализатора Перлмана.

$[\alpha]_D^{20,5} = -53,1^\circ$ (метанол)

МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): $M+1 = 288$.

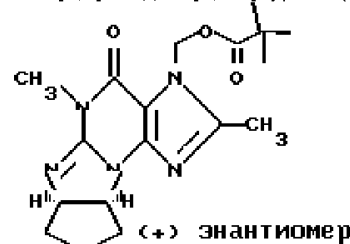
Пример 47.

5,6a(R),

7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-3[(триметилацетокси)метил]

-циклопент[4,5]имидазо[2,1-*b*]пурин-4(3Н)-он

45
50



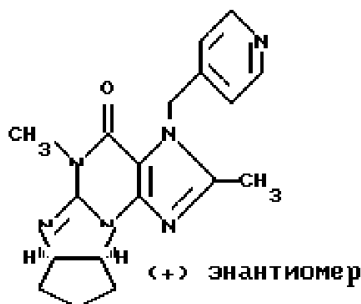
0,28 г (1,1 ммоль) 5,6a(R),7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5]имидазо[2,1-*b*]пурин-4(3Н)-она

примера 19а в 4 мл диметилформамида подвергают взаимодействию с 0,24 г карбоната калия и 0,2 мл (1,4 ммоль) хлорметилпивалата при температуре 35°C в течение 6 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтруют. Фильтрат распределяют между гидроокисью натрия и смесью этилацетата и тетрагидрофурана в соотношении 1:1. После сушки и сгущения органического слоя получают целевое соединение в качестве порошка. МС (с

бомбардировкой быстрыми атомами):
M+1=360.

Пример 48.

5,6a(R),
7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-3-(4-пиридилметил)-циклопент[4,5]-имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он



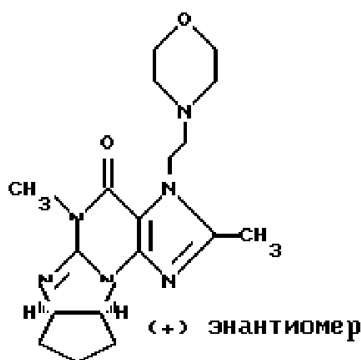
Данное целевое соединение получают путем взаимодействия 5,6a(R), 7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5] имидазо[2,1-b] -пурин-4(3H)-она примера

19a с 4-хлорметилпиридином в соответствии с примером 47. При этом целевое соединение получают в качестве порошка с точкой плавления 169 - 171°C.

МС (Cl): M+1=337.

Пример 49.

5,6a(R),
7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-3-[2-(1-морфолинил)этил]циклопент[4,5]имидазо[[2,1-b]пурин-3(3H)-он



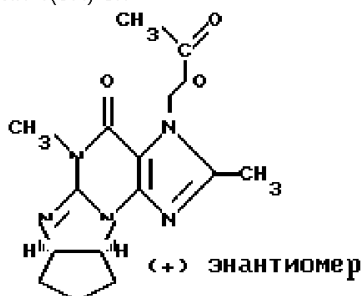
Данное целевое соединение получают путем взаимодействия 5,6a(R), 7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5] имидазо[2,1-b] пурин-4-(3H)-она примера

19a с 4-(2-хлорэтил)-морфолином в соответствии с примером 47. При этом целевое соединение получают в качестве порошка с точкой плавления 144-145°C.

МС(Cl): M+1=359.

Пример 50

5,6a(R),
7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-3-[ацетоксиметил]циклопента[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он



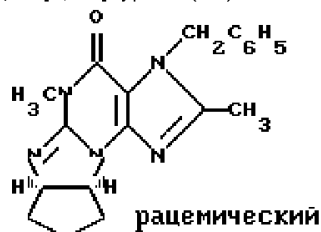
Данное целевое соединение получают путем взаимодействия 5,6a(R), 7,8,9,9a(S)-гексагидро-2,5-диметил-циклопент[4,5] имидазо[2,1-b] пурин-4(3H)-она

примера 19a с бромметилацетатом в соответствии с примером 47. При этом целевое соединение получают в качестве порошка с точкой плавления 144-145°C.

МС (Cl): M+1=318.

Пример 51.

5,6a,
7,8,9,9a-гексагидро-2,5,6a-триметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он

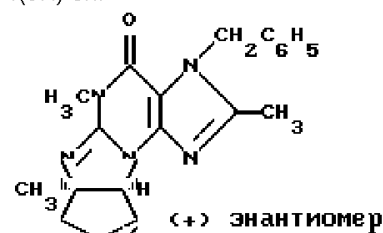


Данное целевое соединение в качестве бежевого твердого вещества с точкой плавления 182 - 184 °C получают в соответствии с примером 1 с применением 2-(2β

-окси-1β-метилциклопентиламино)-1,8-диметил-7- (фенилметил)пурин-6-она.

Пример 52.

5,6a(R), 7(S), 8,9,9a-гексагидро-2,5,6a-триметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он.



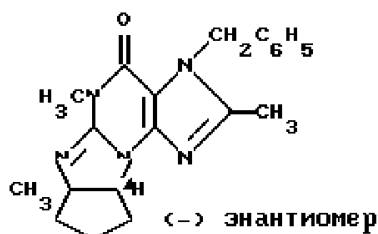
Данное целевое соединение получают путем разделения соединения примера 51 на отдельные энантиомеры при помощи жидкостной хроматографии под давлением с применением в качестве элюента смеси гексана изопропанола и диэтиламина в соотношении 80:20:0,1. При этом в качестве хиральной фазы применяют торговый продукт Дайцель хиралцель ОД. Данный изомер элюируют в качестве второго соединения.

Точка плавления: 193 - 195 °C. $[\alpha]_D^{23} = +38,0^\circ$ (этанол).

Данное целевое соединение можно также получать из 2-(2(R)-окси-1(R)-метилциклопентиламино)-1,8-диметил-7- (фенилметил)пурин-6-она. При этом работают аналогично примеру 1.

Пример 53.

5,6a(S), 7(R), 8,9,9a-гексагидро-2,5,6a-триметил-3-(фенилметил)циклопент[4,5]имидазо[2,1-b]пурин-4(3H)-он

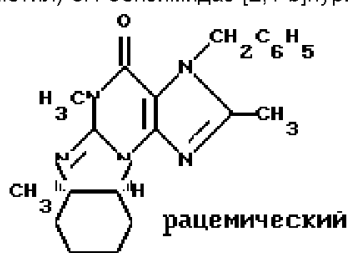


Данный изомер элюируют в качестве первого компонента при осуществлении хиральной хроматографии согласно примеру 52. Изомер представляет собой желтое твердое вещество с точкой плавления 194-196°C.

$[\alpha]_D^{23} = -38,1^\circ$ (этанол).

Пример 54.

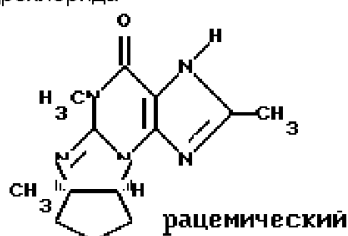
Цис-6а, 7,8,9,10,10а-гексагидро-2,5,7-триметил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Данное целевое соединение в качестве коричневого твердого вещества с точкой плавления 159 160 °С получают аналогично примеру 1 с применением 2-(2 β-окси-1b-метилциклогексиламино)-1,8-ди метил-7- (фенилметил)пурин-6-она.

Пример 55.

Цис-5,6а, 7,8,9,9а-гексагидро-2,5,6а-триметилциклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-он в виде гидрохлорида



Данное целевое соединение в качестве белого твердого вещества получают аналогично примеру 18 из цис-5,6а,7,8,9,9а-гексагидро-2,5,6а-триметил-3-(фенилметил)-циклопент[4,5]имидазо[2,1-б]пурин-4(3Н)-она.

МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): $M+1=260$.

Пример 56.

Цис-6а, 7,8,9,10,10а-гексагидро-2,5,7-триметил-3Н-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-он



Данное целевое соединение в качестве бежевого твердого вещества с точкой

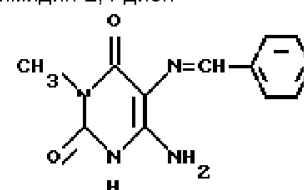
плавления 262 264 °С получают аналогично примеру 18 из цис-6а,7,8,9,10,10а-гексагидро-2,5,7-триметил-3-(фенилметил)-3Н-бензимидазо[2,1-б]пурин-4(5Н)-она.

Получение исходных соединений

Исходные соединения формулы (II) и (XX) широко известны в литературе, например в вышеприведенной литературе "Pyrimidines" и "Purines". Нижеследующие примеры иллюстрируют различные методы получения исходных соединений, которые можно использовать при осуществлении данного изобретения.

Пример I

6-амино-3-метил-5-(фенилметиленамино)пиримидин-2,4-дион

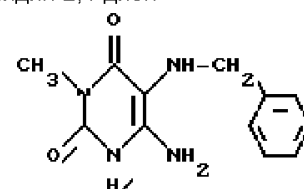


Смесь 37,5 г (0,22 моль)

6-амино-3-метил-5-нитрозопиримидин-2,4-диона и 25 мл 25% -ной гидроокиси натрия в 0,75 л воды подвергают гидрированию в присутствии 1,9 г 10% -ного палладия на угле при давлении примерно 3,35 кг/см² в течение 3 ч. Фильтруют на кизельгуре и фильтрат разбавляют до 1,5 л водой. pH реакционной смеси доводят до 4,5 добавлением уксусной кислоты, после чего добавляют 35 г (0,34 моль) бензальдегида. Добавляют 0,5 кг льда, твердое вещество собирают, последовательно промывают водой и ацетонитрилом и сушат с получением целевого соединения в качестве желтого порошка.

Пример II

6-амино-3-метил-5-(фенилметиламино)пиримидин-2,4-дион

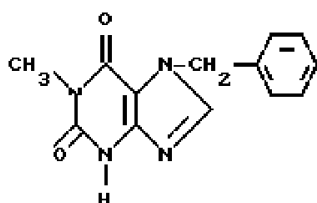


85 г (0,35 моль)

6-амино-3-метил-5-(фенилметиленамино)пиримидин-2,4-диона добавляют к 1,6 л хлористого метилена и 1,6 л метанола. Суспензию перемешивают, добавляют 21,9 мл (0,35 моль) уксусной кислоты и затем 21,9 г (0,35 моль) цианборгидрида натрия. Реакционную смесь перемешивают в течение 90 мин, после чего добавляют 2 мл уксусной кислоты и 2 г цианборгидрида натрия. Через 30 мин сгущают до объема примерно 1,6 л на испарителе (ванна с температурой 35°C). Кристаллическую смесь охлаждают, фильтруют и промывают холодным метанолом. Получаемый продукт перемешивают в среде 0,5 л кипящего метанола в течение 15 мин, после чего охлаждают, фильтруют и сушат. Точка плавления целевого соединения: 206 218 °С.

Пример III

1-метил-7-(фенилметил)пурин-2,6-дион



К 24,6 г (0,1 моль)
6-амино-3-метил-5-(фенилметиламино)пиримидин-2,4-диона в 125 мл диметилформамида добавляють 75 мл (0,45 моль) триэтилортоформата при температуре 60 °С. Реакционную смесь нагревают до температуры 110 °С в течение 5 ч, охлаждают на льду, фильтруют и последовательно промывают метанолом и простым диэтиловым эфиром. Получаемое целевое соединение имеет точку плавления 268 278 °С.

Аналогично получают следующие 8-замещенные продукты (из подходящего сложного ортоэфира):

IIIA

1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-2,6-дион в качестве белого твердого вещества с точкой плавления 293 295 °С.

IIIB

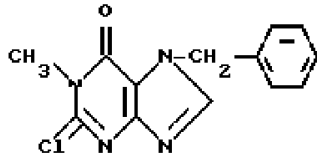
8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-2,6-дион в качестве желтоватого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 285.

IIIB

1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-2,6-дион в качестве белого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 333.

Пример IV

2-хлор-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он



Смесь 8,0 г (31 ммоль)
1-метил-7-(фенилметил)пурин-2,6-диона в 80 мл фосфооксихлорида нагревают с обратным холодильником в течение 7 ч. Реакционную смесь сгущают в вакууме, распределяют между сложным эфиром уксусной кислоты и ледяной водой, промывают водой, сушат и сгущают. В результате хроматографии на двуокиси кремния с применением в качестве элюента смеси хлористого метилена и метанола в соотношении 98 2 получают целевое соединение в качестве пены. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 275.

Аналогично другие соединения примера III переводят в следующие хлор-замещенные соединения:

IVA

2-хлор-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС(EI): М + 1 290.

IVB

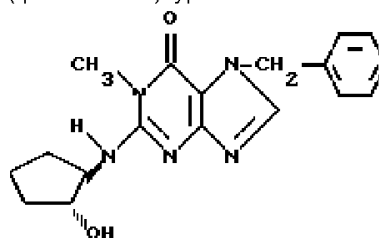
2-хлор-8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 303.

IVB

2-хлор-1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белых кристаллов. МС(Cl): М + 1 351.

Пример V

2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он



5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

Смесь 3,14 г (11,4 ммоль)
2-хлор-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-она, 1,7 г (16,8 ммоль) триэтиламина и 4,94 г (39,9 ммоль)

(±)-транс-2-аминоциклопентанола в 150 мл ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение 2 дн. Осадок собирают, промывают водой и сушат с получением целевого соединения в качестве твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 340.

Хлор-замещенное соединение примера IV аналогично подвергают взаимодействию с подходящим аминспиртом с получением следующих производных оксиалкиламино-пуринов:

V.1

2-(2-оксиэтиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 300.

V.2

2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 354.

V.3

2-(3-оксипропиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 314.

V.4

2-(2-окси-2-фенилэтиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 376.

V.5

2-(1-оксициклогексил)метиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 368.

V.6

2-(2-окси-1-инданиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (Cl): М + 1 388.

V.7

2-(1-окси-2-инданиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 388.

V.8

2-(1-оксиметилциклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (Cl): М + 1 354.

V.9

2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 354.

V.10

(+)-изомер:
2-(2(R)-окси-1(R)-циклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС(Cl): М + 1 354;
[α]_D²⁶ = +8,3°.

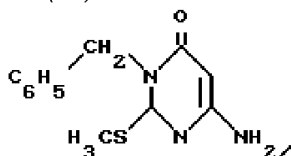
V.11
 (-)-изомер:
 2-(2(S)-окси-1(S)-циклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (EI): М + 1 353; $[\alpha]_D^{26} = -8,2^\circ$.
 VA2
 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 368.
 VA5
 2-(1-(оксициклогексил)метиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 382.
 VA9
 2-(транс-2-оксициклопептиламины)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 382.
 VA10
 2-(1-оксиметилциклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 368.
 VA11
 2-(1-окси-2-метил-2-пропиламины)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (с бомбардировкой быстрыми атомами): М + 1 341.
 VA12
 2-(1(R)-фенил-2-оксиэтиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве бесцветного вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1 390. $[\alpha]_D^{26} = +29,2^\circ$.
 VA13
 2-(1-фенил-3-окси-2(R)-пропиламины)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. МС (CI): М + 1 404. $[\alpha]_D^{26} = +80,1^\circ$.
 VA14
 2-(1-окси-2(R), S)-бутиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого вспененного твердого вещества. Согласно данным тонкослойной хроматографии (10% метанола в хлористом метиле): одно пятно, R_f 0,5.
 VA15
 2-(1(S), 2S)-2-оксициклогексиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого вспененного твердого вещества. МС (CI): М + 1 368. $[\alpha]_D^{26} = +20,9^\circ$.
 VA16
 2-(1(R), 2R)-2-оксициклогексиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белой пены. МС (CI): М + 368. $[\alpha]_D^{26} = -21,4^\circ$.
 VA17
 (+)-изомер: 2-(1-окси-3-метил-2-бутиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он. МС (CI): М + 356. $[\alpha]_D^{24} = +57^\circ$.
 VA18
 (-)-изомер:
 2-(1-окси-2-припиламины)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 327. $[\alpha]_D^{26} = -1,9^\circ$.
 VA19
 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (EI): М

+ 367.
 VA20
 (-)-изомер:
 2-(1-окси-3-метил-2-пентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 370. $[\alpha]_D^{26} = -52,1^\circ$.
 VA21
 (+)-изомер:
 2-(1-окси-4-метил-2-пентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 370. $[\alpha]_D^{26} = +43,7^\circ$.
 VA22
 2-(1-метоксикарбонил-2-оксиэтиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве коричневатого твердого вещества. МС (EI): М + 1 371.
 VA23
 2-(1-окси-2-пентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белового твердого вещества. МС (CI): М + 1 356.
 VA24
 (-)-изомер:
 2-(1-окси-3-метил-2-бутиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (EI): М + 1 355.
 VA25
 2-(2-метил-3-окси-2-бутиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве коричневатой пены. МС (CI): М + 355.
 VA26
 2-(2-метил-4(R), S)-окси-2-пентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве беловатого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 370.
 VA27
 2-[2-окси-1(R)-(циклогексил)этиламино]-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве твердого вещества. $[\alpha]_D^{23,5} = -10,8^\circ$ (метанол).
 VA28
 2-[2-окси-1(S)-(циклогексил)этиламино]-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве твердого вещества. $[\alpha]_D^{23,5} = +12,1^\circ$ (метанол).
 VB
 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 368.
 VB2
 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-8-этил-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 382.
 VB
 2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (CI): М + 1 416.
 VB2
 2-(транс-2-оксициклогексиламино)-1-метил-8-фенил-7-(фенилметил)пурин-6-он в качестве белого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 430.
 VB3
 2-(2(R)-окси-1(R)-циклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-он с точкой

плавления 158-160 °C.

Пример VI

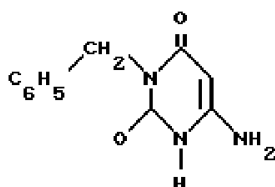
6-амино-3-(фенилметил)-2-метилтиопиримидин-4-(3H)-он



К суспензии 1,8 г (45 ммоль) 60%-ной дисперсии гидрида натрия в 25 мл диметилформамида прикапывают раствор 6,3 г (40 ммоль) 6-амино-2-метилтио-4-оксипиримидина в 150 мл диметилформамида при температуре 10 °C. После окончания выделения газа добавляют 7,5 г (44 ммоль) бензилбромид, после чего перемешивают в течение 90 мин при комнатной температуре. После удаления диметилформамида остаток распределяют между этилацетатом и водой. Органический слой промывают водой, сушат и сгущают. В результате перекристаллизации остатка из ацетонитрила получают целевое соединение в качестве белого твердого вещества. МС (EI): M + 1248.

Пример VII

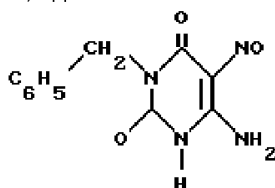
6-амино-3-(фенилметил)пиримидин-2,4-дион



2,5 г (10 ммоль) 6-амино-3-(фенилметил)-2-метилтиопиримидин-4(3H)-она в 40 мл 10%-ной водной гидроокиси натрия нагревают с обратным холодильником в течение 4 ч. Охлаждают, раствор подкисляют и осадок собирают. После промывки водой и сушки получают целевое соединение в качестве белого твердого вещества. МС (EI): M + 217.

Пример VIII

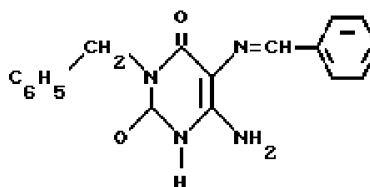
6-амино-3-(фенилметил)-5-нитрозопиримидин-2,4-дион



1,1 г (5 ммоль) 6-амино-3-(фенилметил)-пиримидин-2,4-дион а суспендируют в 50 мл воды, после чего добавляют 0,63 г (9,1 ммоль) нитрита натрия, реакционную смесь нагревают до температуры 75 °C и в течение 2 ч добавляют 2,6 мл (45 ммоль) уксусной кислоты в 30 мл воды. Получаемый продукт собирают, промывают водой и сушат над пятиокисью фосфора. При этом целевое соединение получают в качестве оранжевого твердого вещества. МС (EI): M + 246.

Пример IX

6-амино-3-(фенилметил)-5-(фенилметиленамино)пиримидин-2,4-дион

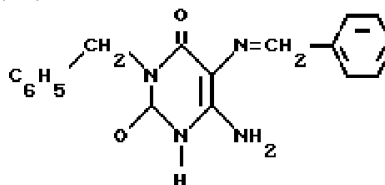


Повторяют пример 1 с той разницей, что применяют

6-амино-3-(фенилметил)-5-нитрозопиримидин-2,4-дион. При этом целевое соединение получают в качестве желтого твердого вещества. МС (EI): M + 320.

Пример X

6-амино-3-(фенилметил)-5-(фенилметиламино)пиримидин-2,4-дион

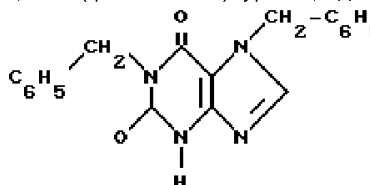


Повторяют пример II с той разницей, что восстановлению подвергают

6-амино-3-(фенилметил)-5-(фенилметиламино)пиримидина. При этом целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (CI): M + 322.

Пример XI

1,7-бис(фенилметил)пурин-2,6-дион

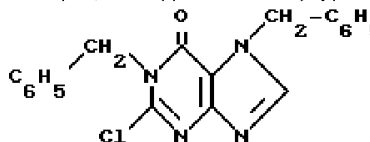


Повторяют пример III с той разницей, что циклизации подвергают

6-амино-3-(фенилметил)-5-(фенилметиламино)пиримидин-2,6-дион. При этом целевое соединение получают в качестве коричневого твердого вещества. МС (CI): M + 1333.

Пример XII

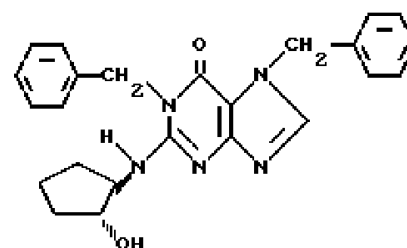
2-хлор-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он



Повторяют пример IV с той разницей, что обработке хлоркисью фосфора подвергают 1,7-бис(фенилметил)пурин-2,6-дион. При этом целевое соединение получают в качестве белого твердого вещества. МС (EI): M + 350.

Пример XIII

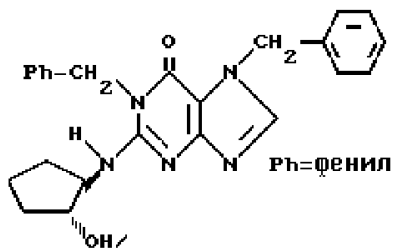
2-(транс-2-оксиклопентиламино)-1,7-бис(фенилметил)-6-он



Повторяют пример V с той разницей, что 2-хлор-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он подвергают взаимодействию с транс-2-аминоциклопентанолом. При этом целевое

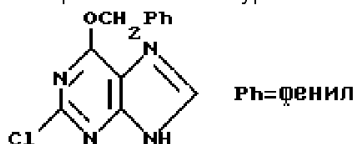
соединение получают в качестве коричневатого твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1 416.

Пример XIV
2-(транс-2-оксидициклогексано-)-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он



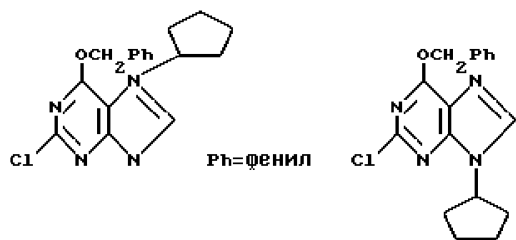
Повторяют пример V с той разницей, что 2-хлор-1,7-бис(фенилметил)пурин-6-он подвергают взаимодействию с транс-2-аминоциклогексано-лом. При этом целевое соединение получают в качестве коричневатой пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М+1 430.

Пример XV
2-хлор-6-бензилокси-7-циклопентилпурин



0,30 г (1,6 ммоль) 2,6-дихлорпурина добавляют к смеси 0,19 г (1,8 ммоль) бензилового спирта и 0,13 г (3,3 ммоль) 60%-ного гидрата натрия в 8 мл диметилформамида при комнатной температуре. Через час реакционную смесь нагревают до температуры 60°C в течение 18 ч, охлаждают до комнатной температуры и добавляют разбавленную соляную кислоту для доведения pH среды до 5. Реакционную смесь экстрагируют смесью этилацетата и тетрагидрофураном в соотношении 1:1 и органический слой сушат над сульфатом натрия, фильтруют и сгущают. Получаемое твердое вещество перекристаллизовывают из смеси этилацетата и гексана. Целевой продукт имеет точку плавления 195 196°C.

Пример XVI
2-хлор-6-бензилокси-7-циклопентилпурин и 2-хлор-6-бензилокси-9-циклопентилпурин

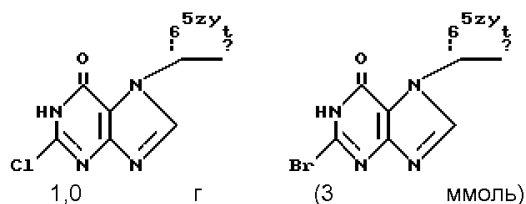


Смесь 0,32 г (1,2 ммоль) 2-хлор-6-бензилокси-7-циклопентилпурина, 0,24 г циклопентилметилата и 0,25 г (1,8 ммоль) карбоната калия в 10 мл диметилформамида нагревают до температуры 75°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и распределяют между рассолом и смесью этилацетата и тетрагидрофурана в соотношении 1:1. Органическую фазу сгущают в вакууме и полученное твердое вещество очищают флеш-хроматографией. В результате элюации 40% -ным этилацетатом в гексане

получают 9-изомер целевого соединения в качестве твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми ионами): М+1 329. В результате дальнейшей элюации получают 7-изомер целевого соединения в качестве твердого вещества. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М+1 329.

Пример XVII

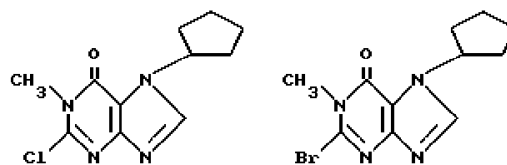
2-хлор-7-циклопентилпурин-6-он и 2-бром-7-циклопентилпурин-6-он



2-хлор-6-бензилокси-7-циклопентилпурина обрабатывают 25 мл 30% -ной бромистоводородной кислоты в уксусной кислоте. По истечении одного часа при комнатной температуре реакционную смесь сгущают в вакууме и с помощью воды и гексана растирают в порошок. Получают смесь указанных целевых продуктов в качестве твердого вещества. МС (Cl): М+1 285, 283 и 241, 239.

Пример XVIII

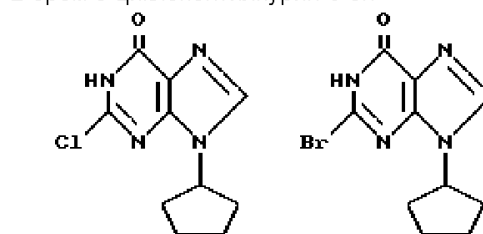
1-метил-2-хлор-7-циклопентилпурин-6-он и 1-метил-2-бром-7-циклопентилпурин-6-он



0,95 мл йодометана добавляют к 1,8 г смеси 2-хлор-7-циклопентилпурин-6-она и 2-бром-7-циклопентилпурин-6-она и 0,38 г гидроксида лития в 20 мл диметилформамида при температуре 0°C. Через час при комнатной температуре реакционную смесь распределяют между смесью этилацетата и тетрагидрофурана в соотношении 1: 1 и рассолом. Органические слои сгущают в вакууме и остаток очищают путем флеш-хроматографии с применением в качестве элюента 3%-ного этанола в хлористом метиле. Получают смесь целевых продуктов в качестве твердого вещества с точкой плавления 140 145°C.

Пример XIX

2-хлор-9-циклопентилпурин-6-он и 2-бром-9-циклопентилпурин-6-он

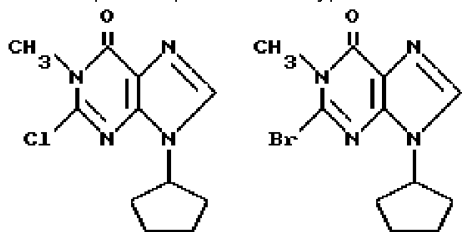


Повторяют пример XVII с той разницей, что 2-хлор-6-бензилокси-9-циклопентилпурин подвергают обработке бромистоводородной кислотой в уксусной кислоте. При этом получают смесь целевых продуктов в качестве твердого вещества. МС (Cl): М+1 285, 283 и 241, 239.

Пример XX

1-метил-2-хлор-9-циклопентилпурин-6-он и

1-метил-2-бром-9-циклопентилпурин-6-он



Повторяют пример XVIII с той разницей, что 2-хлор-9-циклопентилпурин-6-он и 2-бром-9-циклопентилпурин-6-он подвергают обработке метилиодидом. При этом получают смесь целевых продуктов в качестве твердого вещества. МС (Cl): M+1 299, 297 и 255, 253.

Пример XXI

6-амино-3-метил-5-(N-(фенилметил)трифт-орацетамин)-пиримидин-2,4-дион
1,23 г (5 ммоль) амина примера II добавляют к смеси 1,0 мл трифторуксусного ангидрида и 10 мл трифторуксусной кислоты. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи, после чего охлаждают, подают в холодную воду, получаемый осадок собирают, промывают водой и сушат. Получают 1,45 г целевого соединения. Одно пятно согласно тонкослойной хроматографии. МС (бомбардировка быстрыми атомами): M+ 342.

Пример XXII

1-метил-7-(фенилметил)-8-трифторметилпурин-2,6-дион
К 3,4 г (10 ммоль) трифторацетамида примера XXI в 50 мл диметилформамида добавляют 2,7 г (50 ммоль) метилата натрия, после чего реакционную смесь нагревают при температуре 130-150°C в течение 3 ч. Затем подают в воду, подкисляют, получаемый осадок собирают и сушат. Получают 2,5 г целевого соединения с точкой плавления 211-213 °C. МС (Cl): M+1 325.

Пример XXIII

2-хлор-1-метил-7-(фенилметил)-8-трифторметилпурин-6-он

10,0 г (31 ммоль) трифторметилпурина примера XXII в 100 мл хлорокси фосфора нагревают с обратным холодильником в течение 10 ч. Избыточный реагент удаляют в вакууме и остаток распределяют между холодной водой и этилацетатом. Органический слой промывают, сушат и растворитель удаляют. В результате хроматографии на двуокиси кремния с применением в качестве элюента 2%-ного метанола в хлористом метилене получают 5,1 г целевого соединения в качестве коричневатого твердого вещества. МС (Cl): M+1 334.

Пример XXIV

(+/-)-2-(транс-2-оксициклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)-8-трифторметилпурин-6-он

Смесь 0,86 г (2,5 ммоль) хлорпурина примера XXIII, 1,01 г (10 ммоль) (+/-)-транс-2-аминоциклопентанола и 0,6 мл (4,3 ммоль) триэтиламина в 10 мл ацетонитрила нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Растворитель удаляют и остаток распределяют между водой и этилацетатом. Органический слой сушат, растворитель удаляют и получаемый осадок подвергают хроматографии на двуокиси кремния. В результате элюации 5%-ным метанолом в хлористом метилене

получают 0,91 г целевого соединения в качестве коричневатой пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): M+1 408.

Пример XXV

2-(1-оксиметилциклопентиламино)-1-метил-7-(фенилметил)-8-трифторметилпурин-6-он

Данное соединение получают в результате обработки хлорпурина примера XXIII подходящим аминспиртом. Коричневатая пена; МС (Cl): M+1 422.

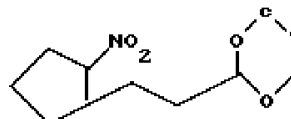
Аналогично получают:

XXV.1

2-(1-окси-2-метил-2-пропиламино)-1-метил-7-(фенилметил)-8-трифторметилпурин-6-он в качестве белой пены. МС (Cl): M+1 396.

Пример XXVI

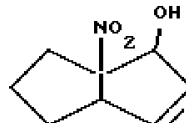
2-[2-(2-нитроциклопентил)этил]-1,3-диокса



1,8 мл (18,4 ммоль) 1-нитроциклопентена в 20 мл тетрагидрофурана добавляют к 33 мл раствора цинково-медного реактива в тетрагидрофуране, полученного из 5,6 г (23 ммоль) 2-(2-йодозтил)-1,3-диоксана, 1,58 г порошкового цинка, 1,9 г цианида меди и 1,7 г хлористого лития согласно методу П. Кнохеля и др. (J. Org. Chem. 1989, 54, 5200) при температуре -78°C. По истечении 15 мин реакционную смесь нагревают до температуры 0°C и по истечении одного часа снова охлаждают до температуры -78°C и добавляют 2 мл уксусной кислоты. Затем нагревают до комнатной температуры, добавляют 15 мл смеси уксусной кислоты и 0,1 N соляной кислоты в соотношении 1:2 и размешивают в течение одного часа. После распределения между этилацетатом и рассолом органический слой сгущают и очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента смеси этилацетата и гексана в соотношении 1:3. При этом получают 3,6 г (15,7 ммоль) целевого соединения в качестве масла. МС (Cl): M+1 230.

Пример XXVII

1-окси-7-нитробицикло[3.3.0]октан

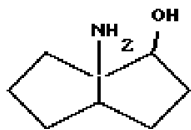


0,1 г толуолсульфокислоты добавляют к раствору 3,6 г целевого соединения примера VI в 200 мл сухого метанола. Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч, после чего охлаждают до комнатной температуры, добавляют 0,1 г бикарбоната натрия и сгущают досуха. Остаток растворяют в 60 мл тетрагидрофурана и 30 мл 0,5 N соляной кислоты. Через 13 ч тетрагидрофуран удаляют в вакууме и остаток распределяют между простым диэтиловым эфиром и рассолом. Слой диэтилового эфира сушат над сульфатом магния и сгущают. Получают 2,0 г остатка, который растворяют в 50 мл метанола и к раствору добавляют 0,14 г безводного карбоната калия. Через 7 ч добавляют 0,15 мл уксусной кислоты и

сгущают досуха. Получаемый остаток растворяют в простом диэтиловом эфире и промывают рассолом. В результате обычной переработки слоя диэтилового эфира получают 2,0 г целевого соединения. МС (Cl): M+1 172.

Пример XXVIII

1-окси-7-аминобицикло[3.3.0]октан

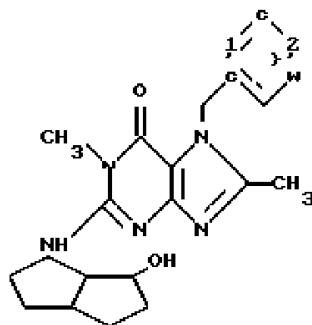


2,8 г целевого соединения примера XXVII растворяют в 40 мл этанола, добавляют 2 г никеля Ренея и гидрируют водородом под давлением примерно 4,22 кг/см². Через 48 ч фильтруют на кизельгуре и получаемый фильтрат сгущают досуха. Получают 2,7 г масла, которое растворяют в простом диэтиловом эфире. К получаемому раствору добавляют раствор сухого хлористого водорода в метаноле и целевое соединение собирают в качестве бесцветного твердого вещества. МС (El) M +141.

Пример XXIX

2-(1-оксибицикло[3.3.0])

октил-7-амино-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он



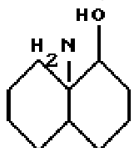
Смесь 10,8 г (60,7 ммоль) целевого соединения примера XXVIII, 21,5 г (74,7 ммоль)

2-хлор-1-метил-7-(фенилметил)пурин-6-она и 40 мл диизопропилэтиламина в 35 мл 1-метил-2-пирролидона нагревают до температуры 140°C в течение 64 ч. После охлаждения реакционную смесь подают в ледяную воду. Получают 22 г осадка, который очищают путем хроматографии на силикагеле с применением в качестве элюента хлористого метилена и этанола в соотношении 90: 10. Получают 14,2 г целевого соединения в качестве твердого вещества. МС (Cl): M+1 394.

Пример XXX

Гидрохлорид

1-окси-8а-нитродекагидронафталина

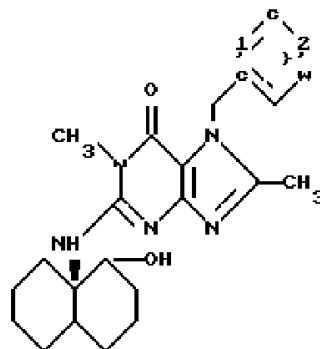


К раствору 1,2 г (5,1 ммоль) 8а-нитродекагидронафталин-1-она в 10 мл метанола добавляют при 0 °С 0,09 г натрия, после чего реакционную смесь нагревают до комнатной температуры. Через 30 мин добавляют простой диэтиловый эфир и 1 N соляную кислоту. Органический слой сушат и сгущают. Получаемый остаток растворяют в

50 мл этанола и к получаемому раствору добавляют 1,2 г никеля Ренея и гидрируют водородом при температуре 55°C и давлении примерно 4,22 кг/см². Через 24 ч фильтруют на кизельгуре и получаемый фильтрат сгущают досуха. Получаемое масло растворяют в простом диэтиловом эфире, после чего добавляют сухой хлористый водород в метаноле и целевое соединение собирают в качестве бесцветного осадка. МС (El): M + 169.

Пример XXXI

2-(1-оксидекагидронафталин-8а-иламино)-1,8-диметил-7- (фенилметил)пурин-6-он



Повторяют пример XXIX с той разницей, что целевое соединение примера XXX подвергают взаимодействию с 2-хлор-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-оном. МС (бомбардировка быстрыми атомами): M +1422.

Пример XXXII

2β-амино-2а-метилциклопентанол

А. К 20,0 г (128 ммоль) сложного метилового эфира 1-метил-2-оксициклопентан карбоновой кислоты в 800 мл тетрагидрофурана порциями добавляют 40,7 г (160 ммоль) три-трет.-бутоксисилиногидрида лития. Реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч, после чего распределяют между простым диэтиловым эфиром и 1,0 N соляной кислотой. После сушки и сгущения получают сложный метиловый эфир 1-метил-2-оксициклопентан карбоновой кислоты, в основном в виде 1b-метил-2b-окси-изомера, в качестве масла.

Б. К сложному метиловому эфиру согласно стадии А. добавляют по 250 мл 1,0 N гидроокиси натрия и метанола. Через 24 ч сгущают и остаток распределяют между этилацетатом и 1,0 N соляной кислотой, насыщенной хлористым натрием. После сушки и сгущения получают 1-метил-2-оксициклопентан карбоновую кислоту, в основном в виде 1b-метил-2b-окси-изомера, в качестве влажного твердого вещества.

В. К 5,0 г (34,7 ммоль) карбоновой кислоты согласно стадии Б. добавляют 3,68 г (36,5 ммоль) триэтиламина и 10,0 г (36,5 ммоль) дифенилфосфорилиазида в 100 мл толуола. Реакционную смесь нагревают при температуре 80°C в течение часа, после чего ей дают охладиться, добавляют 3,93 г (36,5 ммоль) бензилового спирта и нагревают с обратным холодильником в течение 18 ч. Реакционной смеси дают охладиться, после чего сгущают и распределяют между этилацетатом и 1,0 N бикарбонатом натрия. После сушки и сгущения получают масло, которое подвергают хроматографии на

двуокиси кремния с применением в качестве элюента смеси простого диэтилового эфира и гексана в соотношении 1:1. При этом получают

2а-метил-2b-(фенилметоксикарбониламино)циклопентанол в качестве масла.

Г. К 2,5 г (10,0 ммоль) карбамата согласно стадии В. добавляют 0,6 г 10%-ного палладия на угле и 150 мл метанола и реакционную смесь гидрируют водородом под давлением примерно 4,22 кг/см². Через 2 ч фильтруют и сгущают. При этом получают 2b-амино-2а-метилциклопентанол в качестве масла.

Пример XXXV

2-(2b-окси-1b-метилциклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-он

К 1,10 г (9,6 ммоль) аминокспирта по примеру XXXII и 2,75 (9,6 ммоль) 2-хлор-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-она добавляют 5,0 г N-метиленипирролидинона и 5,2 г диизопропилэтиламина. Реакционную смесь нагревают в автоклаве при температуре 140°C в течение 40 ч, после чего ей дают охлаждаться и распределяют между этилацетатом и водой. В результате сушки и сгущения получают масло, которое подвергают хроматографии на двуокиси кремния с применением в качестве элюента 4%-ного метанола в хлористом метиле. При этом получают целевое соединение в качестве пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1368.

Аминосспирт по примеру XXXIII обрабатывают аналогично с получением 2-(2(R)-окси-1(R)-метилциклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-она в качестве пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1368.

Аминосспирт по примеру XXXIV обрабатывают аналогично с получением 2-(2b-окси-1b-метилциклопентиламино)-1,8-диметил-7-(фенилметил)пурин-6-она в качестве пены. МС (бомбардировка быстрыми атомами): М + 1382.

Фармацевтические препараты

С помощью подходящего фармацевтического носителя соединения вышеприведенных формул (I) и (I') можно переводить в фармацевтическую композицию, пригодную для парентеральной или оральной аппликации. Такие фармацевтические композиции полезны для лечения сердечно-сосудистых и легочных нарушений, таких как, например, гипертензия и бронхосужение.

Дневная эффективная антигипертензивная доза (ЭД₅₀) предлагаемых соединений типично составляют примерно 1 100 мг/кг веса тела. Эта дневная доза может даваться в один или несколько приемов. Требуемая доза может определяться врачом в каждом конкретном случае и она зависит от нескольких известных факторов, таких как, например, возраст, вес и состояние пациента. Обычно для лечения гипертензии или бронхосужения предлагаемое соединение дают пациентам в единичных дозах примерно 10 500 мг, которые обычно дают несколько раз в день, так что общая дневная доза составляет примерно 10 2000 мг.

Композиции согласно изобретению можно апплицировать орально или парентерально. Типичными впрыскиваемыми препаратами

являются растворы и суспензии, а типичными оральными препаратами являются таблетки, капсулы, сиропы, суспензии и эликсиры. Также возможны механические системы аппликации, например трансдермальные композиции.

Типичными приемлемыми

фармацевтическими носителями для применения в вышеупомянутых композициях являются, например, сахар, такой как, например, лактоза, сахароза, манит, сорбит, крахмал, такой как, например, кукурузный крахмал, крахмал из тапиоки, картофельный крахмал, целлюлоза и ее производные, такие как, например, карбоксиметилцеллюлозы натрия, этилцеллюлоза и метилцеллюлоза, фосфат кальция, такой как, например, фосфат дикальция, фосфат трикальция, сульфат натрия, сульфат кальция, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, стеариновая кислота, стеараты щелочно-земельных металлов, такие как, например, стеарат магния и стеарат кальция, растительные масла, такие как, например, арахисовое масло, хлопковое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло, неионогенные, катионные и анионные поверхностно-активные вещества, полимеры этиленгликоля, бета-циклодекстрин, спирты жирного ряда, гидролизованные твердые вещества из зерновых культур, прочие нетоксичные переносимые наполнители, связующие, обеспечивающие дезинтеграцию вещества, буферные вещества, консерванты, антиокислители, смазочные вещества, вкусовые вещества и тому подобные вещества, обычно применяемые в фармацевтических композициях.

Предлагаемые соединения обычно содержатся в фармацевтических композициях в терапевтически эффективном количестве.

В табл. 1 и 2 приводятся типичные примеры оральной и парентальной композиции, причем под терминалом "активное вещество" понимается любое соединение приведенной общей формы (I) или (I').

Данные капсулы можно готовить следующим образом. Активное вещество, лактозу и кукурузный крахмал перемешивают до готовности и получаемый порошок смешивают со стеаратом магния при размешивании. Получаемую смесь включают в капсулы из твердой желатины подходящих размеров.

Данные таблетки готовят следующим образом. Активное вещество и лактозу перемешивают до однородности. Меньшее количество кукурузного крахмала смешивают с водой и получаемую пасту добавляют к смеси активного вещества и лактозы и размешивают до образования равномерной влажной массы, к которой добавляют остаточное количество кукурузного крахмала. Получаемую массу перемешивают до образования равномерных гранул, которые измельчают при помощи выполненного из нержавеющей стали сита величиной отверстий примерно 0,64 см. Получаемые гранулы сушат до желаемого влагосодержания в подходящей сушилке, после чего гранулы измельчают путем пропускания через выполненное из нержавеющей стали сито величиной отверстий 16 меш. Получаемые гранулы

вработывают в стеарат магния и получаемую смесь прессуют в таблетки желаемой конфигурации, толщины и твердости.

Впрыскиваемый раствор мг/мл

Активное вещество 5,00

Сложный метиловый эфир 5
6-оксибензойной кислоты 0,80

Сложный пропиловый эфир 10
6-оксибензойной кислоты 0,10

Ацетат динатрия 0,10

Моногидрат лимоникислоты 0,08

Декстроза 40,0

Пригодная для впрыскивания вода до 1,0 мл

Данный раствор готовят следующим образом. Сложные эфиры р-оксибензойной кислоты растворяют в части воды при температуре примерно 60-70°C и получаемый раствор охлаждают до 20-30°C. В получаемом растворе растворяют все остальные добавки, а также активное вещество. Получаемый раствор доводят до конечного объема, фильтруют через стерилизующую мембрану и наполняют в стерильные емкости.

Биологическая активность предлагаемых производных полициклического гуанина

Предлагаемые соединения полезны для торможения фосфодиэстераз. Известно, что эти ферменты гидролизуют монофосфат циклического гуанозина (далее: "МФЦГ") в гладкой мышце. Высокий уровень МФЦГ обуславливает релаксацию сосудистой гладкой мышцы, благодаря чему достигается снижение кровяного давления. Таким образом, предполагается, что в результате торможения фосфодиэстераз уровень МФЦГ в мышце либо сохраняется, либо увеличивается, что отражается на кровяном давлении в сторону снижения.

Антигипертензивную активность *in vivo* определяют орально на спонтанно гипертензивных крысах.

Торможение фосфодиэстераз *in vitro*

Способность предлагаемых соединений к торможению двух фосфодиэстераз, которые гидролизуют МФЦГ, определялась следующим образом. Первый фермент, то есть зависящая от калмодулина кальция фосфодиэстераза (далее: "ККа-ФДЭ"), представляет собой частично чистый фермент, полученный из продуктов гомогенизации аорты крупного рогатого скота с последующей очисткой 2-диэтиламиноэтил-целлюлозой и афинной хроматографией на калмадулине. Этот фермент многократно активирован калмодулином кальция и проявляет селективность для МФЦГ, хотя он может тоже гидролизовать монофосфат циклического аденозина. Второй фермент, то есть фосфодиэстераза МФЦГ (далее: "МФЦГ-ФДЭ"), представляет собой гомогенный фермент, полученный из легких крупного рогатого скота с последующей очисткой ионообменной хроматографией, гель-фильтрацией и центрифугированием с применением градиента сахарозы. Данный фермент проявляет высокую селективность для МФЦГ. Продукты гомогенизации аорты крупного рогатого скота представляют собой первичные культуры аортальных эндотелиальных клеток и клеток сосудистой гладкой мышцы крупного рогатого скота, которые содержат фермент со свойствами, очень подобными изолиму легких.

Исследования осуществлялись с применением автоматического пипеточного аппарата марки Биомек. Исследуемые соединения растворялись в дистиллированной воде или диметилсульфоксиде и разбавлялись 10%-ным диметилсульфоксидом. Соединения применялись в различных концентрациях, типично в конечных концентрациях 0,1, 1,0, 10 и 100 мкмоль соответственно в log временные интервалы. Пробы содержали следующие ингредиенты: 1 мкмоль ³H-МФЦГ в качестве субстрата, 50 ммоль трис-HCl, pH 7,5, 5 ммоль хлористого магния, 0,5 мг/мл щелочной фосфатазы из яда змеи, 0,1 мкмоль калмодулина и 1 ммоль хлористого кальция (только в случае ККа-ФДЭ).

Анализ иницировался путем добавления фермента и прекращался путем добавления 10 ммоль изобутилметилксантина, являющегося ингибитором фосфодиэстеразы. Анализ осуществлялся в течение 25 мин при комнатной температуре для достижения 5-10%-ного гидролиза субстрата. Затем отрицательно зараженный субстрат отделяют от гуанозина путем связывания с анионитом марки AG1-X8 и последующего центрифугирования или фильтрации. Содержание продукта определялось путем сцинтилляции, при которой определялись отсчеты в минуту (срм) оставшегося растворимого вещества. При этом торможение определялось согласно уравнению:

Процент торможения $100 - [(срм \text{ исследуемого соединения}) / (срм \text{ контрольного опыта}) \times 100]$

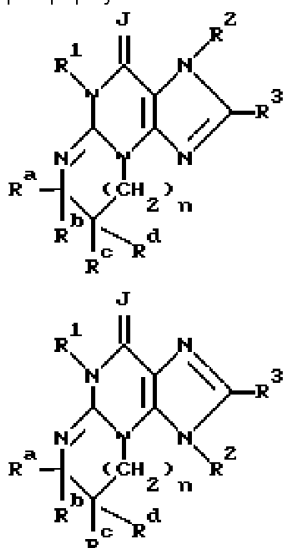
Активность исследуемого соединения характеризуется значением КТ₅₀, то есть концентрацией, необходимой для 50%-ного торможения активности фермента. Результаты данного опыта сведены в табл.3.

Антигипертензивная активность на крысах

Способность предлагаемых соединений к снижению кровяного давления *in vivo* определялась на сознательных спонтанно гипертензивных самцах-крысах возрастом 16-18 нед в момент анестезии простым диэтиловым эфиром. В вентральную хвостовую артерию вводилась полиэтиленовая трубочка, причем кровяное давление и частота сердцебиения регистрировалась известным образом (см. например, Баум, Т. и др. J. Cardiovasc. Pharmacol. том 5, с. 655-667, 1983). Крысы помещались в цилиндрические пластмассовые клетки, в которых они быстро приходили в сознание. Кровяное давление и частота сердцебиения стабилизировались примерно за 90 мин до дачи исследуемого соединения. Соединения давались орально в виде растворов или суспензий в 0,4%-ной водной метилцеллюлозе при помощи иглы. Исследуемое соединение или 0,4%-ная водная метилцеллюлоза в качестве контроля давались лишь в количестве 4 мл на кг крысам, которым не давали пищу в течение ночи. Активность исследуемого соединения характеризуется снижением среднего кровяного давления (СКД) в мм рт. ст. Вызываемые исследуемым соединением изменения сравнивались с изменениями, наблюдаемыми при осуществлении соответствующего контрольного опыта.

Формула изобретения:

Производные полициклического гуанина
общих формул



где J кислород или сера;
R¹ C₁ - C₆-алкил, незамещенный или
замещенный фенилом;
R² водород, C₃ - C₇-циклоалкил, C₁ -
C₆-алкил, незамещенный или замещенный

фенилом или нафтилом, которые могут быть
замещены одним радикалом из группы,
включающей галогид и C₁ - C₄-алкокси, или
группой



группа $-(CH_2)_m-OCOR^4$, где m целое
число 1-6, а R⁴ C₁ - C₆-алкил;

10 R³ водород, галогид, C₁ - C₆-алкилтио,
C₁ - C₆-алкил, необязательно замещенный
гидроксильной, фенил, аминосульфидом,
карбоксил, C₁ - C₆-алкоксикарбонил;

15 R^a, R^b, R^c и R^d независимы друг от друга,
водород, C₁ - C₆-алкил, C₃ - C₇-циклоалкил и
фенил, или (R^a и R^b), или (R^c и R^d), или
(R^b и R^c) могут дополнить насыщенное
кольцо, имеющее 5-7 атомов углерода, или
(R^a и R^b) и (R^b и R^c) вместе дополняют по
20 одному насыщенному кольцу с 5-7 атомами
углерода, а атомы углерода могут быть
замещены одним C₁ - C₆-алкилом или
C₁ - C₄-алкоксикарбонил, в алкильной части
или же насыщенное кольцо может иметь два
25 смежных атома углерода, которые являются
частью присоединенного фенила;
n 0 или 1.

30

35

40

45

50

55

60

Таблица 1

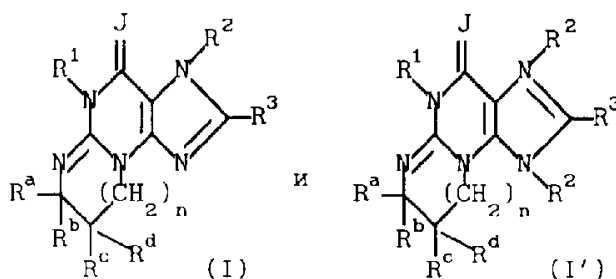
Капсулы	Содержание, мг	
активное вещество	250,0	125,0
лактоза	173,0	86,5
кукурузный крахмал	75,0	37,5
стеарат магния	2,0	1,0
ВСЕГО	500,0	250,0

Таблица 2

Таблетки	Содержание, мг	
активное вещество	250,0	125,0
лактоза	161,0	80,5
кукурузный крахмал	12,0	6,0
вода (на 100 таблеток)	120 мл	60 мл
	(упаривается)	(упаривается)
кукурузный крахмал	75,0	37,5
стеарат магния	2,0	1,0
ВСЕГО	500,0	250,0

Таблица 3

Активность производных полициклического гуанина вышеприведенных
общих формул (I) и (I')



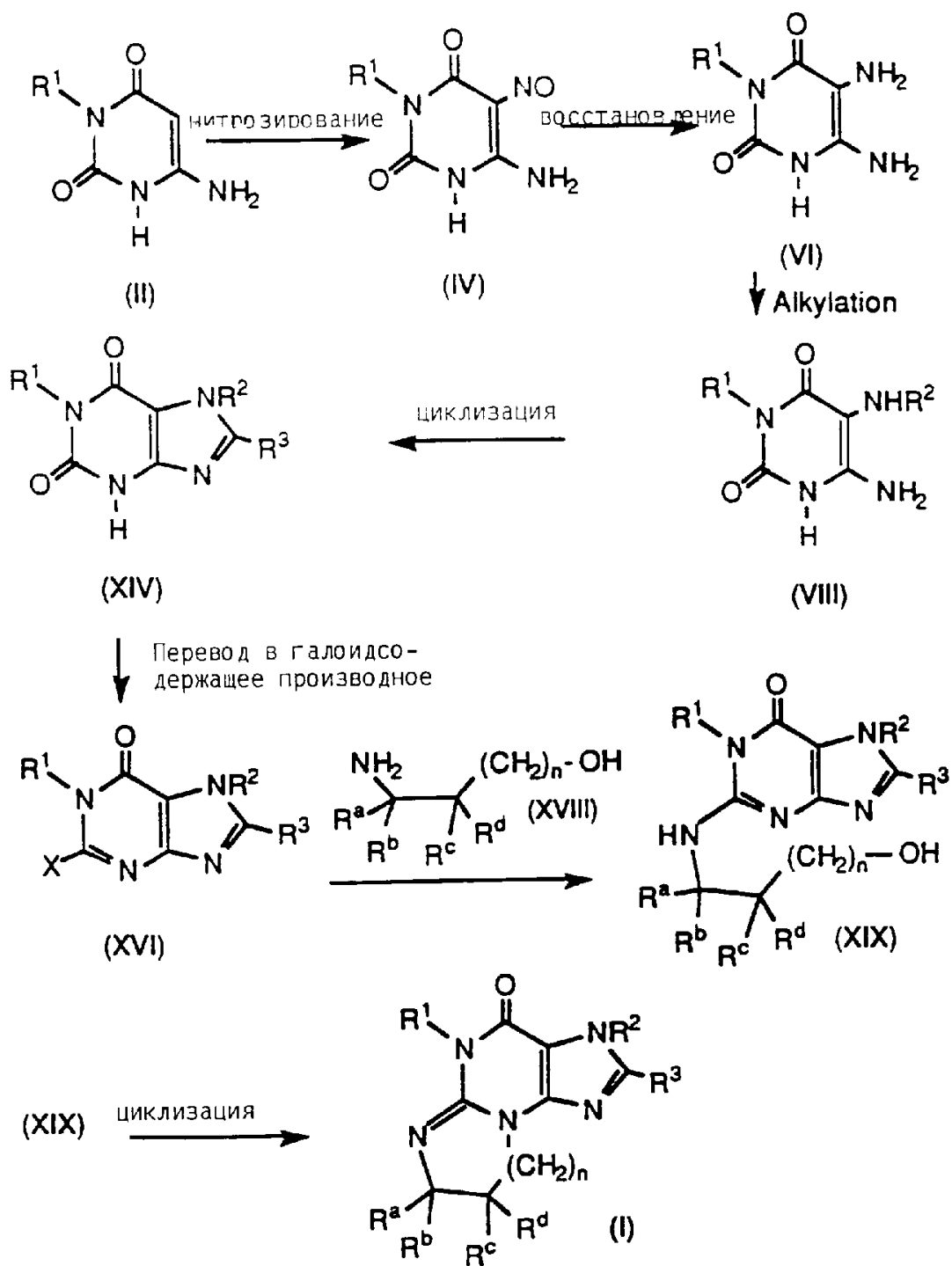
Соединение примера №	ФДЕ КТ ₅₀		Антигипертензивная активность	
	ККа, мкмоль	МФиг, мкмоль	Доза исследуемого соединения, мкмоль/л	Снижение СКД, мм рт.ст.
1	0,3	0,4	25	30
3	0,1	1,4	25	22
9	0,6	0,2	25	36
10	0,3	1,0	25	45
12	0,2	0,2	25	38
14	0,3	0,9	25	20
16	0,1	3	25	23
19a	3,0	0,3	25	40
20	0,04	0,4	25	6
21	3,3	0,4	25	20
22	0,2	0,2	25	15
28	0,2	0,2	25	19
34	0,1	0,1	25	40

Соединение примера №	ФДЕ КТ ₅₀		Антигипертензивная активность	
	ККа, мкмоль	МФиг, мкмоль	Доза исследуемого соединения, мкмоль/л	Снижение СКД, мм рт.ст.
35	0,4	0,3	25	41
34a	0,3	0,8	25	58
39	0,1	0,1	25	40
41a	0,2	0,1	25	67
			10	52
			5	45

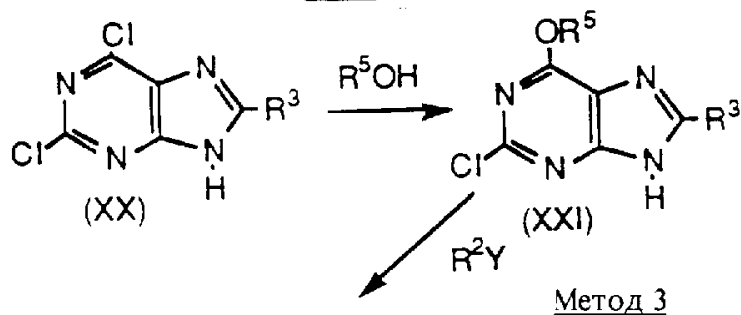
RU 2080322 C1

RU 2080322 C1

Метод I

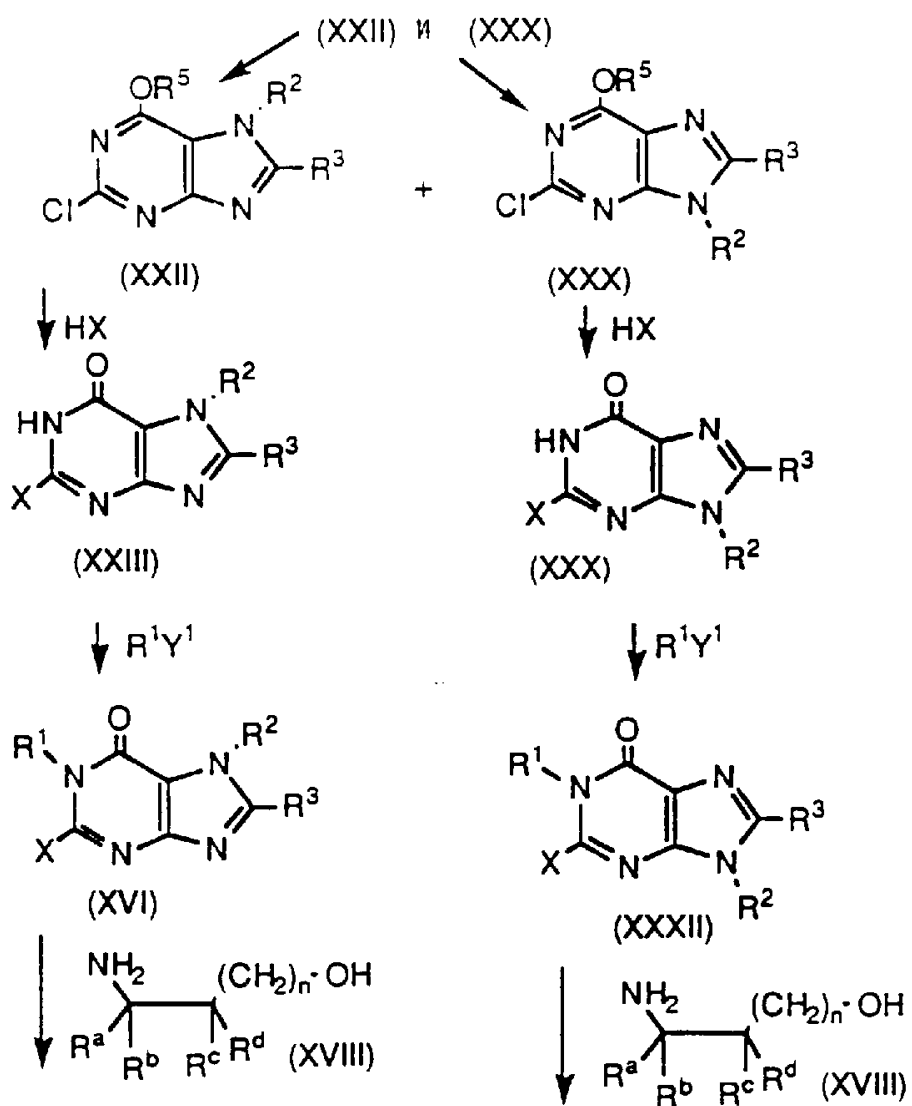


Методы 2 и 3

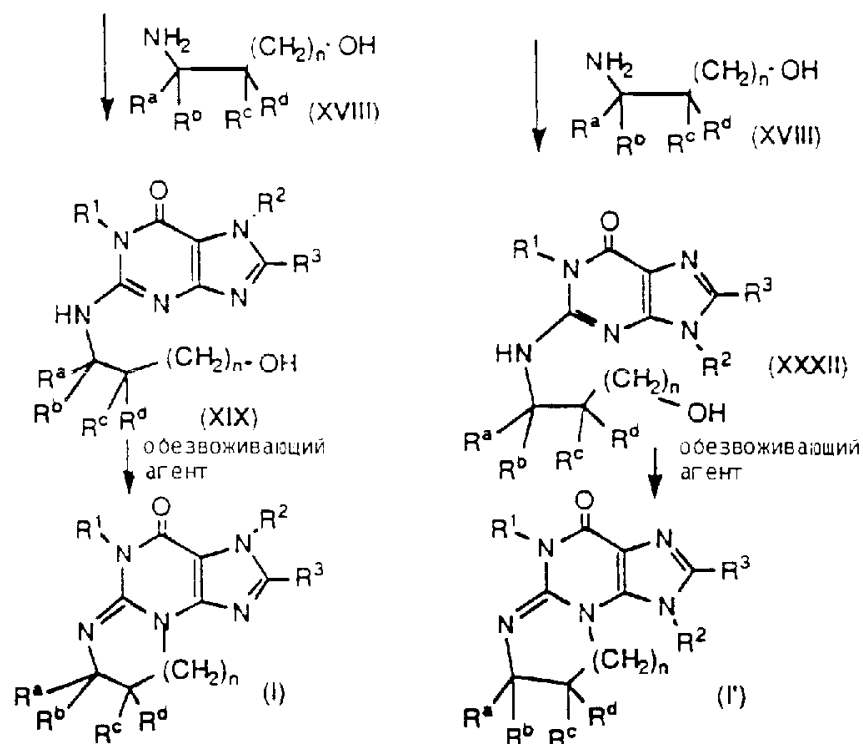


Метод 2

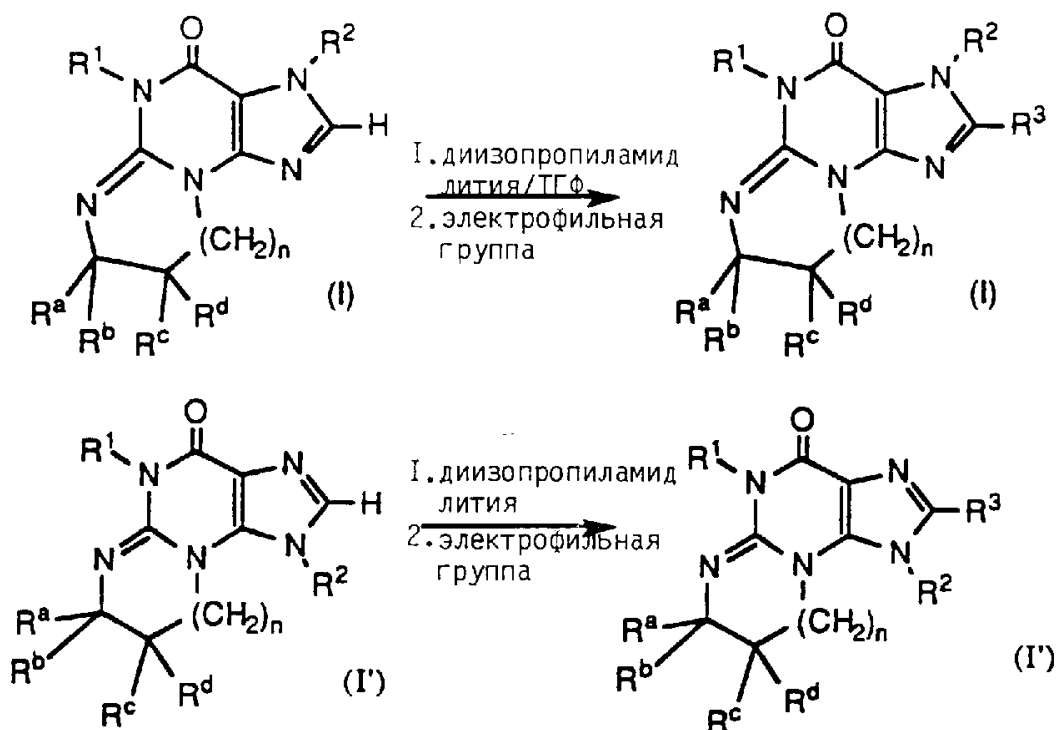
Метод 3



Методы 2, 3 (продолжение)



Метод 4



Метод 5

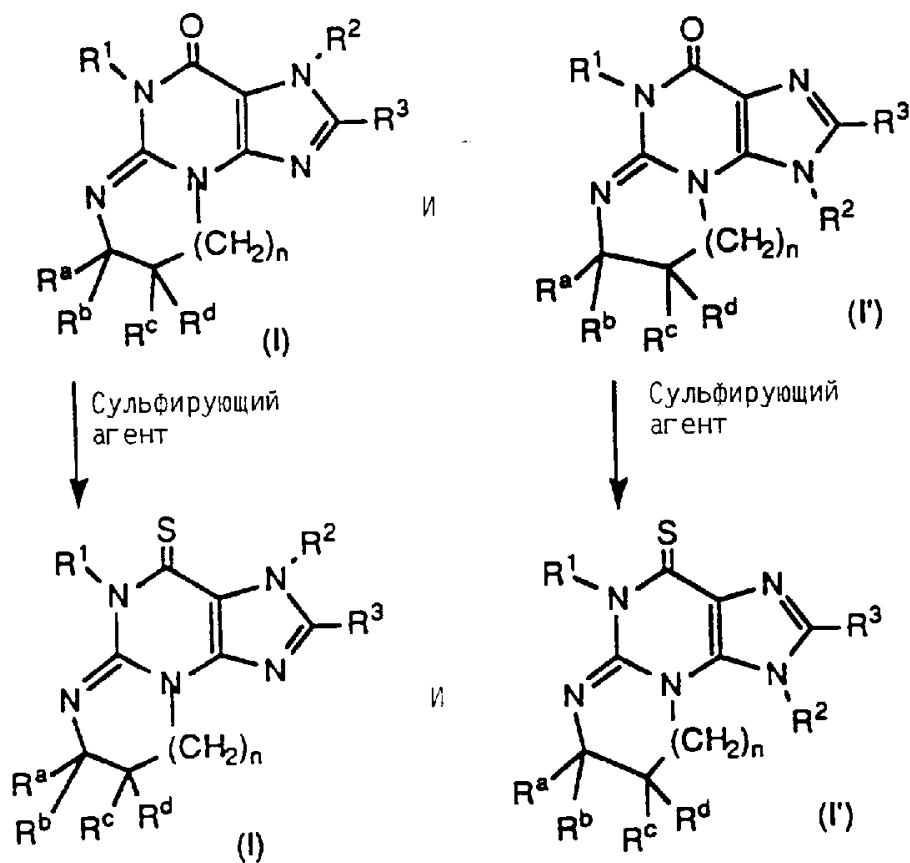


Схема 1

