



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95780 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 473/06 (2006.01)

C07D 473/04 (2006.01)

A61K 31/495 (2006.01)

A61P 3/00

A61P 9/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ КСАНТИНУ ЯК СЕЛЕКТИВНІ АГОНІСТИ NM74A

1

2

(21) a200801702

(22) 08.08.2006

(24) 12.09.2011

(86) РСТ/ЕР2006/007865, 08.08.2006

(31) 0516464.5

(32) 10.08.2005

(33) GB

(31) 0607736.6

(32) 19.04.2006

(33) GB

(31) 0614569.2

(32) 21.07.2006

(33) GB

(46) 12.09.2011, Бюл.№ 17, 2011 р.

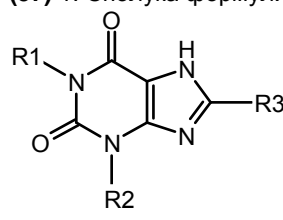
(72) ХЕТЛІ РІЧАРД ДЖОНАТАН ДЕНІЕЛ, GB,
МЕЙСОН ЕНДРЮ МКМЕРТРИ, GB, ПІНТО ІВАН
ЛЕО, GB

(73) ГЛАКСОСМІТКЛАЙН ЛЛС, US

(56) WO 2005/016870 A1

WO 03/004496 A1

(57) 1. Сполука формули (I)



(I)

та її фармацевтично прийнятні солі або сольвати,
де R^1 являє собою $-(\text{алкілен})_m-X-(\text{алкілен})_n-Y$;де m і n рівні числу атомів вуглецю в алкіленовому ланцюзі;де X являє собою групу, вибрану з гетероарилу й гетероциклілу;де Y являє собою групу, вибрану з арилу, гетероарилу і О-арилу; яка може бути необов'язково заміщена однією або декількома групами, незалежно вибраними з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, галогену, $-NH_2$, $-(CH_2)_q-(O)_p-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)OR^8$, $-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)R^8$, $-(CH_2)_q-(O)_p-(CH_2)_q-C(O)NR^5R^6$, $-(CH_2)_q-N(R^5)C(O)N(R^5)R^6$, $-(CH_2)_q-$ $C(O)N((CH_2)_mOH)R^5$, $-(CH_2)_q-N(R^5)-S(O)_2R^8$, $-CH_2-S(O)_2N(R^5)R^6$, $-C_{1-6}$ галогеналкілу, $-OCF_3$, $-OCH(F)_2$, $-OCH_2F$, $-C(O)OR^5$, $-OR^5$, $-R^8CN$, $CN-SO_2R^9$, $-(CH_2)_n$ гетероарилу, $-(CH_2)_n$ гетероциклілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкенілу, $-(CH_2)_n$ арилу; R^2 являє собою C_{3-6} алкіл; R^3 являє собою галоген; R^5 і R^6 незалежно вибрані з водню і C_{1-4} алкілу; R^7 являє собою групу, вибрану з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкенілу, $-(CH_2)_n$ гетероциклілу, $-(CH_2)_n$ арилу і $-(CH_2)_n$ гетероарилу; R^8 являє собою C_{1-4} алкіл; R^9 являє собою групу, вибрану з C_{1-6} алкілу, C_{2-6} алкенілу, C_{2-6} алкінілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкілу, $-(CH_2)_n$ циклоалкенілу, $-(CH_2)_n$ гетероциклілу, $-(CH_2)_n$ арилу, $-(CH_2)_n$ гетероарилу і CN; m являє собою ціле число, вибране з 3 і 4; n являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; p являє собою ціле число, вибране з 0 і 1; q являє собою ціле число, вибране з 0, 1 і 2; t являє собою ціле число, вибране з 1 і 2.2. Сполука формули (I) за п. 1, де X являє собою групу, вибрану з гетероарилу.3. Сполука формули (I) за п. 1 або 2, де X являє собою групу, вибрану з гетероарилу, що містить гетероатом азоту.4. Сполука формули (I) за п. 3, де X являє собою оксадіазоліл або тетразол.5. Сполука формули (I) за будь-яким з вищевказаних пунктів, де Y являє собою групу, вибрану з арилу та гетероарилу.6. Сполука формули (I) за будь-яким з вищевказаних пунктів, де Y необов'язково заміщений одним або декількома галогеном(ами) і C_{1-6} галогеналкілом(ами).7. Сполука формули (I) за будь-яким з вищевказаних пунктів, де R^3 являє собою хлор.8. Сполука формули (I) за будь-яким з вищевказаних пунктів, де Y являє собою феніл, і m дорівнює 3, і n дорівнює 1.

(13) C2

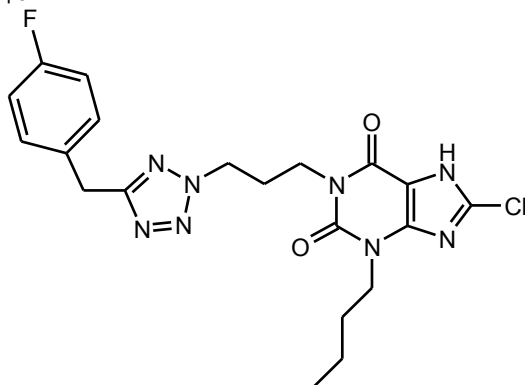
(11) 95780

(19) UA

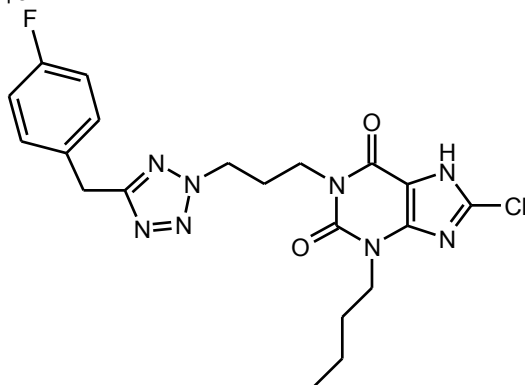
9. Сполука формули (I) за п. 1, де X являє собою тетразоліл, R² являє собою бутил і R³ являє собою хлор.

10. Сполука формули (I) за п. 1, де X являє собою оксадіазоліл, Y являє собою піридиніл, R² являє собою бутил, R³ являє собою хлор, m дорівнює 4, і n дорівнює 0.

11. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



12. Сполука формули (I) за п. 1, яка являє собою 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



або його фармацевтично прийнятну сіль.

13. Сполука формули (I) за будь-яким з вищевказаних пунктів для застосування при лікуванні людини або у ветеринарії.

14. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 для застосування при лікуванні діабетичної дисліпідемії та змішаної дисліпідемії та гіперліпопротеїнемії і/або запальних захворювань або станів.

15. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 для застосування в лікуванні діабетичної дисліпідемії, змішаної дисліпідемії, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, гіпертригліцеридемію, цукрового діабету типу II, діабету типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії, ожиріння, захворювання коронарних артерій, тромбозу,

стенокардії, хронічної ниркової недостатності, захворювання периферичних судин або інсульту.

16. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 для застосування в одержанні лікарського засобу для лікування діабетичної дисліпідемії, змішаної дисліпідемії, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, гіпертригліцеридемію, цукрового діабету типу II, діабету типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії, ожиріння, захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності або інсульту.

17. Спосіб лікування стану людини або тварини, при якому передактивація рецептора HM74A могла б мати ефект у відношенні захворювання або при якому активація рецептора буде ефективною, де вводять зазначеній хворій людині або тварині ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12.

18. Спосіб за п. 17, де людина або тварина має діабетичну дисліпідемію, змішану дисліпідемію і гіперліпопротеїнемію або запальне захворювання чи стан.

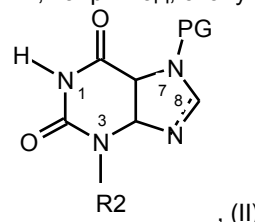
19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 і щонайменше один фармацевтично прийнятний розріджувач, наповнювач або носій.

20. Комбінація для спільного або роздільного введення, послідовно або одночасно, в роздільних або комбінованих фармацевтичних композиціях, де зазначена комбінація містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 разом із щонайменше одним терапевтично активним засобом.

21. Фармацевтична композиція, що містить:

- (i) сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-12;
- (ii) один або декілька терапевтично активних засобів, вибраних зі статинів, фібрів, смол, що зв'язують жовчну кислоту, і нікотинової кислоти; і
- (iii) один або декілька фармацевтично прийнятних розріджувачів, наповнювачів або носіїв.

22. Спосіб одержання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-12 з відповідної вихідної речовини, наприклад, сполук(и) формули (II):



де PG=захисна група, де здійснюють:

- (i) алкілювання в N1 N7 захищеного ксантину;
- (ii) алкілювання в N3 N7 захищеного ксантину;
- (iii) галогенування в C8; і
- (iv) видалення захисної групи N7; у будь-якому порядку, за умови, що видалення захисної групи виконують після алкілювання.

Даний винахід відноситься до сполук, що є похідними ксантину, способів одержання зазначених похідних, фармацевтичних засобів, що містять ці сполуки, і застосування сполук у терапії, наприклад, у терапії захворювань, при яких преактивація рецептора HM74A могла б мати ефект у відношенні захворювання, або при яких активація рецептора буде ефективною.

Дисліпідемія є загальним терміном, використовуваним для опису хворих з аберантними ліпопротеїновими комплексами. Клінічно, основні класи сполук, використовуваних для лікування пацієнтів з дисліпідемією, і відповідно з ризиком виникнення серцево-судинного захворювання, являють собою статини, фібрати, полімери, що зв'язують жовчні кислоти, і ніотинову кислоту. Ніотинову кислоту (ніацин, вітамін В) клінічно застосовували для пацієнтів з різними формами дисліпідемії протягом більш ніж 40 років. Основною дією ніотинової кислоти є інгібування гормон-чутливої тригліцеридліпази (HSL), яке призводить до зниження рівня неетерифікованих жирних кислот у плазмі (NEFA), що у свою чергу змінює жировий обмін у печінці, знижуючи вироблення LDL і VLDL (ліпопротеїни низької щільності та ліпопротеїни дуже низької щільності). Знижені рівні VLDL, як вважають, знижують активність білка, який переносить холестеринний ефір (CETP), підвищуючи рівні HDL (ліпопротеїни високої щільності), що може викликати видимі серцево-судинні поліпшення. Таким чином, ніотинова кислота дає досить бажану зміну ліпопротеїнових профілів; зниження рівнів VLDL і LDL при підвищенні HDL. Також, у декількох дослідженнях було показано, що ніотинова кислота має сприятливі ефекти на перебіг захворювання, знижуючи прогресування і підсилюючи ремісію атеросклеротичних ушкоджень, і знижуючи кількість серцево-судинних нападів.

Інгібування HSL, яке спостерігається при лікуванні ніотиновою кислотою, опосередковане зниженням циклічного аденозинмонофосфату в клітині (cAMP), викликане G-білок-опосередкованим інгібуванням аденілілциклази. Останнім часом рецептори HM74 і HM74A, що зв'язуються з G-білком, визначали як рецептори ніотинової кислоти (PCT патентна заявка WO02/84298; Wise et. al. J. Biol. Chem., 2003, 278 (11), 9869-9874). Послідовність ДНК HM74A людини можна знайти в Genbank; номер доступу AY148884. Два інших документи підтверджують це відкриття (Tunaru et. al. Nature Medicine, 2003, 9(3), 352-255 і Soga et. al. Biochem Biophys Res Commun., 2003, 303 (1) 364-369), однак позначення трохи відрізняються. У документі Tunaru позначення HM74 людини, автори позначають як HM74A, а в документі Soga HM74b відповідає HM74A. Клітини, трансфіковані для експресії HM74A і/або HM74, підсилюють здатність викликати G, G-білок опосередковані відповіді після впливу ніотинової кислоти. У миші з невеликим гомологу ніотинової кислоти HM74A (m-PUMA-G) не відбувається зниження рівнів NEFA у плазмі.

Деякі похідні ксантину були синтезовані й описані в попередньому рівні техніки. Наприклад, в EP0389282 описані похідні ксантину як можливі

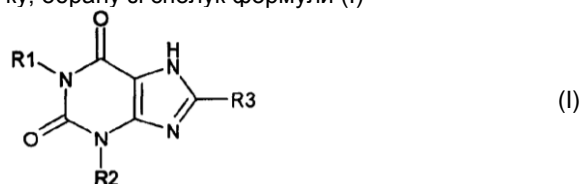
медіатори порушень кровообігу в мозку. Ряд похідних ксантину були визначені Jacobson et. al., J. Med. Chem., 1993, 36, 2639-2644, як антагоністи аденозинових рецепторів.

Автори пропонують групу похідних ксантину, які є селективними агоністами рецептора ніотинової кислоти HM74A, і які, відповідно, є потенційно ефективними для лікування, профілактики й ослаблення захворювань, при яких преактивація цього рецептора має ефект у відношенні захворювання, або при яких активація рецептора буде ефективною.

Даний винахід відноситься до похідних ксантину і застосування цих похідних у терапії, наприклад, у лікуванні захворювань, при яких преактивація рецептора HM74A могла б мати ефект у відношенні захворювання, або при яких активація рецептора буде ефективною. Наприклад, для лікування захворювань ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію або гіполіпопротеїнемію, таких як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцева недостатність, гіперхолестеринемія, серцево-судинне захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз і гіпертригліцеридемію. Як такі, сполуки також можуть застосовуватися як лікарські засоби для лікування захворювань коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності, захворювання периферичних судин та інсульту, а також серцево-судинних симптомів, пов'язаних з цукровим діабетом по типу II, діабетом по типу I, резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією, нервовою анорексією, ожирінням. Також сполуки можуть застосовуватися для лікування запальних захворювань або станів, як описано нижче.

Проміжні сполуки, композиції, способи і процеси, описані в даному описі, відносяться до додаткових варіантів здійснення винаходу.

Відповідно до одного з аспектів винаходу автори пропонують щонайменше одну хімічну сполуку, обрану зі сполук формули (I)



і її фармацевтично прийнятних похідних, де R¹ являє собою -(алкілен)_m-X-(алкілен)_n-Y; де m і n дорівнюють числу атомів вуглецю в алкіленовому ланцюзі;

де X являє собою групу, обрану з гетероарилу і гетероциклілу;

де Y являє собою групу, обрану з арилу, гетероарилу та O-арилу;

яка може бути необов'язково заміщена однією або декількома групами, незалежно обраними з C₁₋₆алкілу, C₂₋₆алкенілу, C₂₋₆алкінілу, галогену, -(CH₂)_qNR⁵R⁷, -(CH₂)_q-(O)_p-(CH₂)_q-N(R⁵)C(O)OR⁸, -(CH₂)_q-N(R⁵)C(O)R⁸, -(CH₂)_q-(O)_p-(CH₂)_q-C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_q-N(R⁵)C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_q-C(O)N((CH₂)_mOH)R⁵, -(CH₂)_q-N(R⁵)-S(O)₂R⁸, -CH₂-S(O)₂NR⁵R⁶, -C₁₋₆галогеналкілу, -OCF₃, -OCH(F)₂, -OCH₂F, -C(O)OR⁵, -OR⁵, -R⁸CN, CN, -SO₂R⁹, -

(CH₂)_nгетероарилу, -(CH₂)_nгетероциклілу, -
(CH₂)_nциклоалкілу, -(CH₂)_nциклоалкенілу і -
(CH₂)_nарилу;

R² являє собою Сі-6 алкіл, що може бути не-
обов'язково заміщений однією або декількома гру-
пами, незалежно обраними з циклоалкілу, Сі-6
галогеналкілу, галогену, -CN і -OR⁴;

R³ являє собою галоген;

R⁴ являє собою групу, обрану з водню, С₁-
алкілу, С₂-алкенілу, С₂-алкінілу, -
(CH₂)_nциклоалкілу, -(CH₂)_nциклоалкенілу, -
(CH₂)_nгетероциклілу, -(CH₂)_nарил і -
(CH₂)_nгетероарилу;

R⁵ і R⁶ незалежно обрані з водню і С₁₋₄алкілу;

R⁷ являє собою групу, обрану з С₁₋₆алкілу, С₂-
алкенілу, С₂-алкінілу, -(CH₂)_nциклоалкілу, -
(CH₂)_nциклоалкенілу, -(CH₂)_nгетероциклілу, -
(CH₂)_nарилу і -(CH₂)_nгетероарилу;

R⁸ являє собою С₁₋₄алкіл;

R⁹ являє собою групу, обрану з С₁₋₆алкілС₂-
алкенілу, С₂-алкінілу, -(CH₂)_nциклоалкілу, -
(CH₂)_nциклоалкенілу, -(CH₂)_nгетероциклілу, -
(CH₂)_nарилу, -(CH₂)_nгетероарилу і CN;

m являє собою ціле число, обране з 3 і 4;

n являє собою ціле число, обране з 0 і 1;

p являє собою ціле число, обране з 0 і 1;

q являє собою ціле число, обране з 0, 1 і 2;

t являє собою ціле число, обране з 1 і 2.

Передбачається, що сполука(и) може(уть) бу-
ти використана(и) для лікування захворювань, при
яких преактивація рецептора NM74A могла б
мати ефект у відношенні захворювання, або при
яких активація рецептора буде ефективною. На-
приклад, у лікуванні захворювань ліпоїдного обмі-
ну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію,
наприклад, діабетичну дисліпідемію і змішану дис-
ліпідемію, серцеву недостатність, гіперхолестери-
немію, серцево-судинне захворювання, включаю-
чи атеросклероз, артеріосклероз і
гіпертригліцеридемію. Як такі, сполуки можуть та-
кож застосовуватися як лікарські засоби для ліку-
вання захворювання коронарних артерій, тромбо-
зу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності,
захворювання периферичних судин та інсульту, а
також серцево-судинних симптомів, пов'язаних з
цукровим діабетом по типу II, діабетом по типу I,
резистентністю до інсуліну, гіперліпідемією, нер-
вовою анорексією, ожирінням. Як такі, сполуки за
даним винаходом можуть знайти застосування як
агоністи або часткові агоністи рецептора NM74A.
Також сполуки можуть застосовуватися в лікуванні
запальних захворювань або станів, як описано
далі нижче.

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу, X являє собою гетероарил. В іншому варіанті
здійснення X являє собою гетероарил, що містить
гетероатом азоту, наприклад, триазоліл, фураза-
ніл, оксадіазоліл, тетразоліл, імідазоліл або піра-
золіл. У наступному варіанті здійснення X являє
собою групу, обрану з оксадіазолілу і тетразолілу.

В іншому варіанті здійснення Y являє собою
необов'язково заміщену групу, обрану з арилу,
наприклад, фенілу або нафтилу, гетероарилу, на-
приклад, піридинілу, тіазолілу, тієнілу, бензофура-
нілу або індолілу і О-арилу, наприклад, О-фенілу.

У наступному варіанті здійснення, Y являє собою
необов'язково заміщену групу, обрану з арилу або
гетероарилу. В одному з варіантів здійснення Y
обраний з арилу.

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу, Y може бути необов'язково заміщений одним
або декількома: С₁₋₆алкілом, С₂₋₆алкенілом, С₂-
алкінілом, галогеном, -NH₂, -(CH₂)_q-(O)_p-(CH₂)_q-
N(R⁵)C(O)OR⁸, -(CH₂)_q-N(R⁵)C(O)R⁸, -(CH₂)_q-(O)_p-
(CH₂)_q-C(O)NR⁵R⁶, -(CH₂)_q-N(R⁵)C(O)N(R⁵)R⁶, -
(CH₂)_q-C(O)N((CH₂)_mOH)R⁵, -(CH₂)_q-N(R⁵)-S(O)₂R⁸, -
CH₂-S(O)₂N(R⁵)R⁶, -С₁₋₆галогеналкілом, -OCF₃, -
OCH(F)₂, -OCH₂F, -C(O)OR⁵, -OR⁵, -R⁸CN, CN-
SO₂R⁹, -(CH₂)_nгетероарилом, -
(CH₂)_nгетероциклілом, -(CH₂)_nциклоалкілом, -
(CH₂)_nциклоалкенілом, -(CH₂)_nарилом;

У наступному варіанті здійснення Y заміщений
однією або декількома групами, обраними з OR⁵,
наприклад OH або OCH₃, галогену, наприклад F
або Cl, арилу, наприклад фенілу, С₁-
галогеналкілу, наприклад CF₃ або CH₂CF₃, OCF₃,
R⁸CN, CN, (CH₂)_q-N(R⁵)-S(O)₂R⁸, наприклад
NHSO₂CH₃, і SO₂R⁹, наприклад SO₂CH₃.

В подальшому варіанті здійснення Y заміще-
ний однією або декількома групами, обраними з
OR⁵, галогену, С₁₋₆галогеналкілу і -(CH₂)_q-
N(R⁵)C(O)R⁸.

В іншому варіанті здійснення Y заміщений од-
нією або декількома групами, обраними з галогену
і С₁₋₆галогеналкілу.

В іншому варіанті здійснення Y додатково не
заміщений.

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу X і Y, кожен, незалежно, являють собою гете-
роарил, що містить гетероатом азоту. У наступно-
му варіанті здійснення, X являє собою
оксадіазоліл, і Y являє собою піридиніл. В іншому
варіанті здійснення X являє собою тетразоліл, і Y
являє собою феніл. В іншому варіанті здійснення
даного винаходу X являє собою оксадіазоліл, і Y
являє собою феніл.

В одному з варіантів здійснення за винаходом,
m дорівнює 4 і n дорівнює 0. У наступному варіанті
здійснення m дорівнює 3 і n дорівнює 1.

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу R² обраний з С₃₋₆алкілу, наприклад, бутілу
або пентилу, наприклад, н-бутілу або н-пентилу.

У наступному варіанті здійснення даного вина-
ходу, R³ обраний із хлору і бромю. В іншому варі-
анті здійснення R³ являє собою хлор.

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу R⁷ являє собою групу, обрану з С₁₋₆алкілу, С₂-
алкенілу, С₂-алкінілу, -(CH₂)_nциклоалкілу, -
(CH₂)_nциклоалкенілу, -(CH₂)_nгетероциклілу, -
(CH₂)_nарилу і -(CH₂)_nгетероарилу;

В одному з варіантів здійснення даного вина-
ходу X являє собою оксадіазоліл, Y являє собою
феніл, R² являє собою бутіл, R³ являє собою
хлор, і m дорівнює 4 і n дорівнює 0.

У відношенні стереоізомерів, сполуки форму-
ли (I) можуть мати один або кілька асиметричних
атомів вуглецю і можуть існувати у вигляді раце-
матів, сумішей рацематів і окремих енантіомерів
або діастереомерів. Усі такі ізомерні форми вклю-

чені в обсяг по даному винаходу, включаючи їх суміші.

У тому випадку, коли сполука формули (I) містить алкенілову або алкеніленову групу, цис (E) і транс (Z) ізомерія може також мати місце. Даний винахід включає окремі стереоізомери сполуки за винаходом і, коли доречно, їх окремі таутомерні форми, разом з їх сумішами.

Виділення діастереоізомерів або цис і транс ізомерів може бути виконане звичайними способами, наприклад, фракційною кристалізацією, хроматографією або ВЕРХ стереоізомерної суміші агента, що також може бути отриманий з відповідної оптично чистої проміжної сполуки, або розділенням, таким як за допомогою ВЕРХ, відповідного рацемату, використовуючи прийнятний хіральний носій, або фракційною кристалізацією діастереоізомерних солей, утворених взаємодією відповідного рацемату з прийнятною оптично активною кислотою або основою, залежно від ситуації.

Крім того, деякі кристалічні форми сполук формули (I) можуть існувати в поліморфних модифікаціях, що включені в даний винахід. Одна форма може мати перевагу над іншою формою, наприклад, одна форма може бути більш стабільна в порівнянні з іншою формою.

Повинно бути зрозуміло, що даний винахід включає будь-яке сполучення конкретних варіантів здійснення й охоплює всі сполучення конкретних замісників, описаних у даному описі вище.

По всьому даному опису і прикладених пунктах формули винаходу, слова «включати» і «містити» і варіанти, такі як «включає», «включаючи», «містить», «що містить», повинні розумітися як включаючи. Тобто, якщо контекст дозволяє, ці слова призначені для передачі можливого включення інших, конкретно не описаних, елементів або цілих чисел.

Використовуваний у даному описі термін «алкіл» (коли використовується як група або як частина групи) відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, якщо не зазначено інше, що містить визначену кількість атомів вуглецю. Наприклад, C_{3-6} алкіл позначає прямий або розгалужений вуглеводневий ланцюг, що містить щонайменше 3 і максимум 6 атомів вуглецю. Приклади алкілу, як використовується в даному описі, включають, але ними не обмежуються, метил (Me), етил (Et), н-пропіл і ізопропіл.

Використовуваний у даному описі термін «алкілен» позначає як прямий, так і розгалужений насичений або ненасичений ланцюг, або циклічні насичені вуглеводневі єднальні групи. Приклади алкіленових груп включають метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), етен ($-CH=CH-$) або циклопропілен, тощо. Наприклад, як використовується в даному описі, $-(алкілен)_n$, коли n дорівнює 3, являє собою $-(CH_2)_3-$, $-C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH=CH-$ або $-циклопропілен-$, тощо. Наприклад, як використовується в даному описі, $-(алк)_m$, у тих випадках, коли m дорівнює 4, являє собою $-(CH_2)_4-$, $-CH_2C(CH_3)_2-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$ або $-CH_2циклопропілен-$, тощо. Наприклад, як використовується в даному описі, $-(алкілен)_n$, у тих випадках, коли $n=1$, позначає $-$

CH_2- . Як використовується в даному описі, $-(алкілен)_n$, коли $n=0$, позначає, що в цьому положенні відсутній алкіленовий сполучний агент.

Використовуваний у даному описі термін «алкеніл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить визначене число атомів вуглецю, який містить один або кілька подвійних зв'язків.

Використовуваний у даному описі термін «алкініл» відноситься до прямого або розгалуженого вуглеводневого ланцюга, що містить визначену кількість атомів вуглецю, який містить один або кілька потрійних зв'язків.

Використовуваний у даному описі термін «циклоалкіл» відноситься до насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця з 3-8 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

Використовуваний у даному описі термін «циклоалкеніл» відноситься до ненасиченого неароматичного моноциклічного вуглеводневого кільця з 3-8 атомів вуглецю, що містить один або декілька вуглець-вуглець подвійних зв'язків. Приклади таких груп включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл, циклогептеніл, циклооктеніл тощо.

Використовуваний у даному описі термін «арил» відноситься до C_{6-12} моноциклічного, біциклічного або трициклічного вуглеводневого кільця, де щонайменше одне кільце є ароматичним. Приклади таких груп включають феніл, нафтил або тетрагідронафталеніл, тощо.

Використовуваний у даному описі термін «гетероарил» відноситься до 5-6 членного моноциклічного ароматичного кільця або кондензованого 8-10 членного біциклічного ароматичного кільця, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно обраних, кожний, з атома кисню, азоту і сірки. Може бути один або декілька необов'язкових оксо замісників атомів вуглецю на кільці. Приклади таких моноциклічних ароматичних кілець включають тієніл, фурил, фуразаніл, пірроліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піразоліл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, піридил, триазиніл, тетразиніл тощо. Приклади таких конденсованих ароматичних кілець включають хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, птеридиніл, ціннолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, індоліл, ізоіндоліл, азаіндоліл, індолізиніл, індазоліл, пуриніл, пірролопіридиніл, фуропіридиніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, бензоімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксадіазоліл, бензотіадіазоліл тощо.

Використовуваний у даному описі термін «гетероцикліл» відноситься до 4-7 членного моноциклічного кільця або кондензованого 8-12 членного біциклічного кільця, що може бути насиченим або частково ненасиченим, що містить 1-4 гетероатоми, незалежно обраних, кожен, з кисню, азоту або сірки. У кільці можуть бути один або декілька необов'язкових оксо замісників атомів вуглецю. Приклади таких моноциклічних кілець включають пір-

ролідиніл, азетидиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тiazолідиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, діоксоланіл, діоксаніл, оксатіоланіл, оксатіаніл, дитіаніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, діазепаніл, азепаніл тощо. Приклади таких біциклічних кілець включають індолініл, ізоіндолініл, бензопіраніл, хінуклідиніл, 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, тетрагідроізохінолініл тощо.

Використовувані в даному описі терміни «галоген» або «гало» відносяться, наприклад, до атома фтору, хлору, броду або йоду.

Використовуваний у даному описі термін «C₁₋₆галогеналкіл» відноситься до C₁₋₆алкільної групи, як визначено в даному описі, де щонайменше один атом водню замінений галогеном. Приклади таких груп включають фторетил, трифторметил, трифторетил тощо.

Як використовується в даному описі, у випадку, коли група вказується як «заміщена» іншою групою або має «один або кілька замісників», якщо не визначено конкретне положення для такого заміщення, повинно бути зрозуміло, що заміщення може мати місце в будь-якому положенні в групі.

Використовуваний у даному описі термін «фармацевтично прийнятне похідне» відноситься до будь-якого фармацевтично прийнятного похідного сполуки за даним винаходом, наприклад, до солі, сольоватів або складних ефірів, яке при введенні ссавцеві, такому як людина, здатне забезпечити (безпосередньо або побічно) таку сполуку або її активний метаболіт. Такі похідні очевидні для фахівця в даній галузі без проведення додаткових експериментів, дивися огляд в Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vo 1: Principles and Practice, включений у даний документ як посилання.

Використовуваний у даному описі термін «фармацевтично прийнятний», використовуваний у відношенні інгредієнта (активний інгредієнт, розріджувач, наповнювач або носій), що може бути включений у фармацевтичну композицію для введення пацієнтові, відноситься до інгредієнта, що є прийнятним у розумінні сумісності з будь-якими іншими інгредієнтами, які є присутніми у фармацевтичній композиції, і не є шкідливим для реципієнта.

Використовуваний у даному описі термін «сольват» відноситься до сполук з різною стехіометрією, утвореними розчиною сполукою (у цьому винаході, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне) і розчинником. Такі розчинники для цілей за даним винаходом не можуть перешкоджати біологічній активності розчину. Використовуванням розчинником може бути фармацевтично прийнятний розчинник. Приклади придатних фармацевтично прийнятних розчинників включають воду, етанол і оцтову кислоту. Прикладом використовуваного розчинника є вода, при цьому сольватом може називатися гідрат розглянутої розчиненої сполуки.

Варто враховувати той факт, що для фармацевтичного застосування зазначені вище «сіль або сольват» будуть являти собою фармацевтично прийнятну сіль або сольват. Однак можуть знайти застосування й інші солі або сольвати, наприклад, при одержанні сполуки формули (I) або при одержанні її фармацевтично прийнятної солі або сольвату.

Фармацевтично прийнятні солі включають солі, описані Berge, Bighley and Monkhouse, J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19. Придатні фармацевтично прийнятні солі включають солі лужного металу, утворені додаванням основ лужного металу, таких як гідроксиди лужного металу. Приклади придатних солей лужного металу включають солі натрію і солі калію. Інші придатні фармацевтично прийнятні солі включають солі лужноземельного металу, такі як солі кальцію і солі магнію, солі амонію; або солі органічних основ, таких як етаноламін, триетаноламін, етилендіамін, триетиламін, холін і меглумін; або солі амінокислот, таких як аргінін, лізин і гістидин.

Складні ефіри можуть бути активними самі по собі і/або бути такими, що гідролізуються в умовах *in vivo* в організмі людини. Придатні фармацевтично прийнятні складноєфірні групи, що гідролізуються *in vivo*, включають групи, що розкладаються в організмі людини з одержанням вихідної кислоти або її солі. Складний ефір може бути утворений групою карбонової кислоти (-C(O)OH), способами, добре відомими в даній галузі, включаючи реакції з відповідним спиртом. Наприклад, складні ефіри можуть являти собою складні C₁₋₆алкілові ефіри, наприклад, складні метилові ефіри, складні етилові ефіри тощо.

Використовуваний у даному описі термін «сполуки за винаходом» позначає сполуки відповідно до формули I і їх фармацевтично прийнятні похідні. Термін «сполука за винаходом» позначає будь-яку сполуку за винаходом, як визначено вище.

Використовуваний у даному описі термін «щонайменше один хімічний об'єкт» позначає щонайменше одну хімічну речовину, обрану з групи сполук, що складається зі сполук формули I і їх фармацевтично прийнятних похідних.

В одному з аспектів даного винаходу запропонований по суті кристалічний 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон форми 1. В іншому аспекті за винаходом запропонований по суті кристалічний 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон форми 2.

Був проведений термічний аналіз зразків по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону форми 1 і форми 2. Таким чином, запропонований по суті кристалічний 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (форма 1 або форма 2), що має точку початку плавлення, визначену за допомогою ДСК (диференціальна скануюча калориметрія) ($\pm 0,5^\circ\text{C}$): 160°C або вище і 147°C або вище, відповідно.

Зразки по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону форми 1 і 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону форми 2, отримані як описано в даному описі далі, давали порошкові рентгенограми, представлені на фігурах 1-2. Дифракційна рентгенограма індивідуальна для кристалічної форми. По суті кристалічні форми демонструють дифракційні рентгенограми з індивідуальним набором дифракційних піків, що можуть бути виражені в 2 тета кутах (°).

2 Тета кути дифракції визначають положення різних піків на рентгенограмі. Невеликі відхилення в 2 тета кутах, які спостерігаються, можливо залежать від конкретно використовуваного дифрактометру і способу одержання дослідником зразка.

По суті кристалічної форми 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону можуть бути визначені наявністю характерного піку 2 тета кута, або множинних 2 тета кутів, які достовірно характеризують конкретні кристалічні форми. При ідентифікації по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (форма 1) ці піки є в наступних положеннях, виражених у 2 тета кутах ($\pm 0,1$ градусів): 5,4, 6,7, 9,7, 11,1, 12,9, 14,0, 15,6, 16,3, 16,7, 23,1 градусів. При ідентифікації по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (форма 2) ці піки є в наступних положеннях, виражених у 2 тета кутах ($\pm 0,1$ градусів): 5,2, 6,6, 10,4, 11,2, 13,4, 15,6, 18,1, 19,5, 20,9 градусів. В одному з варіантів здійснення, щонайменше один з вищевказаних 2 тета кутів використовується для визначення форми 1 по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону і форми 2 по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону. В інших варіантах здійснення, щонайменше 2, 3, 4 або 5 (у тих випадках, коли прийнятно) з вищевказаних 2 тета кутів використовуються для визначення форми 1 по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, форми 2 по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону.

Деяка припустима межа погрішності присутня в кожному визначенні 2 тета кута. Межа погрішності у вищевказаних 2 тета кутах приблизно дорівнює $\pm 0,1$ градусів для кожного з вищевказаних пікових визначень.

Оскільки деяка припустима межа погрішності можлива у визначенні 2 тета кутів, кращий спосіб порівняння порошкових рентгенограм, для ідентифікації конкретної кристалічної форми, являє собою накладення порошкової рентгенограми невідомої форми на порошкову рентгенограму відомої форми. Наприклад, фахівець у даній галузі може накласти порошкову рентгенограму неідентифікованої форми 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-

2,6-діону, отриманої способами, описаними в даному описі, наприклад, дивися фігуру 3, і легко визначити, чи є дифракційна рентгенограма неідентифікованої форми в основному аналогічною порошковій рентгенограмі форми 1 або 2 по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону. Якщо порошкова рентгенограма є в основному аналогічною показаній на будь-якій з фігур 1-2, вищевказана форма може бути легко і точно визначена.

Використовуваний у даному описі термін «по суті кристалічна форма» позначає, що вона по суті позбавлена аморфної форми 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону. Термін «по суті вільний» позначає вміст аморфної форми менше, ніж 50%, в одному аспекті менше, ніж 20% аморфної форми, в іншому аспекті менше, ніж 10% аморфної форми, в іншому аспекті менше, ніж 5% аморфної форми, в іншому аспекті менше, ніж 2% аморфної форми, в іншому аспекті менше, ніж 1% аморфної форми.

Даний винахід відноситься до способу одержання форми по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, як описано в даному описі.

Сполуки формули (I) володіють потенційним терапевтичним ефектом у лікуванні і зменшенні інтенсивності симптомів безлічі захворювань ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію, таку як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцеву недостатність, гіперхолестеринемію, серцево-судинне захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, і гіпертригліцеридемію, цукровий діабет по типу II, діабет по типу I, резистентність до інсуліну, гіперліпідемію, нервову анорексію, ожиріння. Самі по собі, сполуки можуть також бути ефективними в терапії захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності, захворювання периферичних судин та інсульту.

Було зроблене повідомлення, що рецептори HM74 і HM74A беруть участь у запальному процесі (WO02084298). Запалення являє собою групу судинних, клітинних та нейрологічних реакцій на травму. Запалення може характеризуватися як рух клітин запалення, таких як моноцити, нейтрофіли і гранулоцити, у тканині. Це звичайно пов'язане з ослабленою функцією ендотеліального бар'єра і набряком тканин. Запалення, яке стосується захворювання, звичайно називається хронічним запаленням. Таке хронічне запалення може виявляти себе за допомогою симптомів захворювання. Таким чином, метою протизапальної терапії є ослаблення цього хронічного запалення і забезпечення розвитку фізіологічного процесу виживання і відновлення тканин.

Приклади запальних захворювань або станів, для лікування яких можуть застосовуватися сполуки за даним винаходом, включають захворювання або стани суглобів, наприклад, артрит (наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит, протетичне ураження суглобів), або шлунково-кишкового трак-

ту (наприклад, виразковий коліт, хвороба Крона й інші запальні захворювання кишечника і шлунково-кишкового тракту, гастрит і запалення слизової оболонки внаслідок ураження інфекцією, інтеропатія, викликана застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів), легені (наприклад, синдром розладу дихання у дорослих, астма, кістозний фіброз або хронічне деструктивне захворювання легені), серця (наприклад, міокардит), нервової тканини (наприклад, розсіяний склероз), підшлункової залози, (наприклад, запалення, пов'язане з цукровим діабетом і його ускладненнями), нирок (наприклад, гломерулонефрит), шкіри (наприклад, дерматит, псоріаз, екзема, кропивниця, опік), очей (наприклад, глаукома), а також трансплантованих органів (наприклад, відторгнення) і синдром поліорганної недостатності (наприклад, системний еритематозний вовчак, сепсис) і запальне ускладнення внаслідок ураження вірусною або бактеріальною інфекцією, і запальні стани, пов'язані з атеросклерозом і наступним гіпоксичним або ішемічним інсультами (з або без реперфузії), наприклад, головного мозку або при ішемічному захворюванні серця.

В одному з варіантів здійснення, сполуки за винаходом застосовують у лікуванні і профілактиці запалення, діабетів і серцево-судинних захворювань або станів, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, гіпертригліцеридемію і змішану дисліпідемію.

Нікотинова кислота має профіль значного побічного ефекту, ймовірно через високий рівень дозування (декілька грамів на добу). Найбільш розповсюдженим побічним ефектом є сильна шкірна гіперемія. У деяких варіантах здійснення даного винаходу сполуки можуть демонструвати знижені побічні ефекти в порівнянні з нікотиною кислотою. NM74A був ідентифікований як рецептор з високою спорідненістю до нікотинової кислоти, у той час як NM74 являє собою рецептор з більш низькою спорідненістю. Сполуки за даним винаходом демонструють більш високу спорідненість до NM74A, ніж до NM74, і тому можуть застосовуватися як селективні агоністи NM74A або часткові агоністи.

Можливості сполук формули (I) активувати NM74A можуть бути показані, наприклад, використовуючи наступні *in vitro* аналізи в цілісній клітині:

Аналіз *in vitro*

Для тимчасової трансфекції клітини HEK293T (клітини HEK293, які стабільно експресують великий Т-антиген SV40) підтримували в DMEM, що містить 10% фетальної телячої сироватки і 2 мМ глютаміну. Клітини висівали в 90 мм чашки для культивування і вирощували до конфлюентності 60-80% (18-24 години) перед трансфекцією. NM74A людини (GenBank™ номер доступу AY148884) субклонували в експресуючий вектор ссавця (pcDNA3; Invitrogen) і трансфікували, використовуючи реагент Lipofectamin™. Для трансфекції 9 мкг ДНК змішували з 30 мкл Lipofectamina в 0,6 мл Opti-MEM (Life Technologies Inc.) та інкубували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин перед додаванням 1,6 мл Opti-MEM. Клітини обробляли сумішшю Lipofectamin/ДНК протягом 5

годин і потім додавали 6 мл 20% (об'єм/об'єм) фетальної телячої сироватки в DMEM. Клітини збирали через 48 годин після трансфекції. Здійснювали обробку токсином коклюшу, додаючи в середовище в кількості 50 нгмл⁻¹ протягом 16 годин. При всіх дослідженнях тимчасової трансфекції проводили котрансфекцію рецептора і G-білка G_{i/o}, G_{o1α}.

Для одержання стабільної клітинної лінії описаний вище спосіб використовували для трансфекції клітин CHO-K1, які висівали в шести-лункові планшети з ростом до конфлюентності 30%. Ці клітини підтримували в середовищі DMEM-Ham F-12 (доступне від Invitrogen), що містить 10% фетальної телячої сироватки і 2 мМ глютаміну. Через 48 годин після трансфекції в середовище додавали 400 мкг/мл генетицину (G418, Gibco) для відбору клітин, стійких до антибіотику. Клоновані клітинні лінії CHO-K1, які стабільно експресують NM74A, підкріплювали за допомогою зв'язування з [³⁵S]-GTPγS, після додавання нікотинової кислоти.

Препарат мембран P2 - Дисперсійні фракції, що містять плазматичні мембрани P2, одержували з клітинних мас, заморожених при -80°C після збору клітин. Усі процедури здійснювали при 4°C. Клітинні осадки ресуспендували в 1 мл 10 мМ Tris-HCl і 0,1 мМ EDTA, pH 7,5 (буфер А) і гомогенізували протягом 20 с на Ultra Turrax з наступним пропусканням (5 разів) через голку 25 розміру. Клітинні лізати центрифугували при 1000 g протягом 10 хвилин у мікроцентрифузі з осадженням ядер і незруйнованих клітин і дисперсійні фракції P2 відновлювали мікроцентрифугуванням при 16000 g протягом 30 хвилин. Дисперсійні фракції P2 ресуспендували в буфері А і зберігали при -80°C перед аналізом.

Аналіз зв'язування з [³⁵S]-GTPγS здійснювали при кімнатній температурі в 384-лунковому форматі на основі способів, описаних раніше (Wieland, T. and Jakobs, K.H. (1994) *Method Enzymol.* 237, 3-13). Коротко, здійснювали розведення стандарту або досліджуваних сполук і додавали в 384-лунковий планшет в об'ємі 10 мкл. Мембрани (NM74A або NM74) розводили в аналітичному буфері (20 мМ HEPES, 100 мМ NaCl, 10 мМ MgCl₂, pH 7,4), в який додатково додавали сапонін (60 мкг/мл), частинок Leadseeker WGA (Amersham; 250 мкг/лунка) і 10 мМ GDP, таким чином, у кожен лунку, що містить 5 мкг мембран, додавали об'єм 20 мкл. [³⁵S]-GTPγS (1170 Кі/ммоль, Amersham) розводили (1:1500) в аналітичному буфері й у кожен лунку додавали 20 мкл. Після додавання радіоліганду планшети герметизували, швидко центрифугували та інкубували протягом 4 годин при кімнатній температурі. Наприкінці періоду інкубування планшети зчитували на апараті Leadseeker (VIEWLUX PLUS; Perkin-Elmer) для визначення рівнів специфічного зв'язування.

Ці аналізи деталізували, знижуючи кінцевий об'єм аналізу до 10 мкл. Для цього використовували уточнений протокол аналізу для 10 мкл. При цьому протоколі використовували тільки 100 нл стандартної або досліджуваної сполуки на лунку 384-лункової планшети і 1,5 мкг мембрани і 100 мкг частинок Leadseeker WGA. У випадку протоко-

лу для маленького об'єму, мембрану, частинок і [^{35}S]-GTP γ S змішували і потім 10 мкл цієї суміші розподіляли в кожну лунку. Інкубування і зчитування планшету були аналогічні аналізам для 10 мкл і 50 мкл.

Усі сполуки прикладів досліджували в одному або обох аналізах зв'язування [^{35}S]-GTP γ S, описаних вище (тобто в аналізах для 10 мкл і 50 мкл).

Дані аналізували за допомогою креслення по точках кривої, використовуючи логістичне рівняння з чотирма параметрами, використовуючи програмне забезпечення XC50 (у кожній кривій виключали максимум 2 точки). Специфічне зв'язування виражали як pEC_{50} і у вигляді % ефективності в порівнянні з максимальною відповіддю зв'язування нікотинової кислоти.

Аналіз in vivo

Сполуки за винаходом можна досліджувати на самцях пацюків Spague-Dawley (200-250 г), яких не годували щонайменше 12 годин перед дослідженням. Сполуки внутрішньовенно вводили з дозою або 1, або 3 мг/кг (5 мл/кг), або перорально з дозою в діапазоні від 1 до 30 мг/кг (10 мл/кг). Зразки крові (0,3 мл хвостової вени) брали перед введенням і три рази після введення сполук (час взяття коливався від 15 хвилин до 6 годин після введення сполуки). Кожен зразок крові переносили в пробірку з гепарином (Becton Dickinson Microtainer, PST LH) і центрифугували (10000 g протягом 5 хвилин) з одержанням зразка плазми. Зразки плазми аналізували на рівні неетерифікованих жирних кислот (NEFA), використовуючи комерційно доступний набір (Randox). Інгібування рівнів плазми NEFA, у порівнянні з рівнем до введення сполуки, використовували як замінник агоністичної активності NM74A.

Для визначення чи мають сполуки за винаходом активну відповідь, пов'язану з нікотиновою кислотою, їх вводили морським свинками. Самців морських свинок Dunkin Hartley (300-600 г; n=10-20 на групу) не годували протягом щонайменше 12 годин, але не більш ніж за 24 годин перед експериментом. Перед проведенням дослідження в кожній тварині брали зразки крові (0,5 мл) пункцією серця за оборотної анестезії (ізофлуран 3,5% з додаванням U_2 (1 л/хв)). Вимір температури в усі проводили, поміщаючи в ліве вухо кожної тварини інфрачервоний температурний датчик. Вимір здійснювали з інтервалами в одну хвилину в період, починаючи за 5 хвилин до введення і закінчуючи 30 хвилинами після введення. Вимір температури потім проводили з 15-хвилинними інтервалами і закінчували через 2 години після введення. Тваринам вводили досліджувані сполуки за допомогою перорального зонда (5 мл/кг). Зразки крові (0,5 мл) брали пункцією серця під термінальною анестезією. Зразки крові в кожній тварині брали з одержанням даних на 0,5, 1, 2, 3 і 4 годину після введення. Усі зразки крові поміщали в мішалку для крові на 5 хвилин, а потім зберігали на льоду до кінця експерименту. Після центрифугування (12000 g протягом 5 хвилин) плазму переносили в чисті пробірки і зберігали при -20°C до проведення аналізу з концентраціями NEFA.

Деякі сполуки відповідно до формули (I) синтезували (дивися приклади синтезу нижче) і досліджували в аналізах зв'язування [^{35}S]-GTP γ S, розглянутих вище.

Деякі сполуки відповідно до формули (I), включаючи:

8-хлор-3-(3,3-диметилбутил)-1-[2-(етилокси)етил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон; використовували як проміжні сполуки в одержанні інших сполук відповідно до формули (I).

Значення pEC_{50} ілюстративних сполук (приклад 1-512) складали 4,3 (+/- 0,3 log одиниць) або більше, а ефективність в аналізі зв'язування з [^{35}S]-GTP γ S, описаному вище, за допомогою якого їх досліджували, була 30% або більше (щодо нікотинової кислоти).

Загальні способи очищення і розрахунку:

PX/MC: Спосіб

Аналітичну ВЕРХ виконували на колонці SupelcosilTM ABZ+PLUS (Supelco) (3 мкм, 3,3 см × 4,6 мм ВД (внутрішній діаметр)), елюючи 0,1% HCO_2H і 0,01 М ацетатом амонію у воді (розчинник А), і 95% MeCN і 5% води (що містить 0,5% HCO_2H) (розчинник В), використовуючи наступний градієнт елюювання 0-0,7 хв 0%B, 0,7-4,2 хв 0→100%B, 4,2-4,6 хвилин 100%B, 4,6-4,8 хв 100→0%B при швидкості потоку рівного 3 мл/хв. УФ детектування на діодній матриці виконували в межах 215-330 нм. Мас-спектр (МС) реєстрували на мас-спектрометрі Waters ZQ, використовуючи способи позитивної іонізації електророзпилювання [(ES+ve з одержанням MH^+ і $\text{M}(\text{NH}_4)^+$ молекулярні іони] або негативної іонізації електророзпилювання [(ES-ve з одержанням $\text{M}(\text{H})^-$ молекулярного іону)]. Оцінювали тільки вихідний іон основних ізоотопів.

^1H ЯМР спектр реєстрували спектрометром Bruker DPX 400M Гц, використовуючи як еталон тетраметилсилан.

BiotageTM хроматографія відноситься до очищення, виконаного з використанням або системи очищення Flash 40i, або Flash 150i, придбаної у фірми Biotage AB, використовуючи картриджі, наповнені KPSil (оксид кремнію).

Система CompanionTM відноситься до системи очищення Teledyne Isco Combiflash CompanionTM. Це система очищення зі змінюваним градієнтом з УФ-детектуванням інтегральної, варіабельної довжини хвилі зі здатністю запуску автоматичного збору фракцій за допомогою порогу УФ-випромінювання.

Mass directed autoprep (MDAP) відноситься до способів, у яких речовину очищують високоефективною рідиною хроматографією, використовуючи або колонку SupelcosilTM ABZ + 5 мкм (10 см × 20 мм внутрішній діаметр), або колонку SupelcosilTM ABZ + 10 мкм (15 см × 30 мм внутрішній діаметр) з придатним градієнтом розчинника А: 0,1% HCO_2H у воді і розчинника В: 95% MeCN, 5% води (що містить 0,5% HCO_2H). Waters 2767 inject/collector запускають за допомогою MicroMass ZQ Mass Spectrometer при встановленні маси, що представляє інтерес (використовуючи програмне забезпечення Micromass MassLynx).

Препаративна ВЕРХ (Autoprep ВЕРХ або Autoprep) відноситься до способів, у яких речовину очищують вискоєфективною рідинною хроматографією на колонці Supelcosil™ ABZ + 5 мкм (10 см × 21,2 мм внутрішній діаметр) з придатним градієнтом 0,1% HCO_2H у воді і MeCN (з 0,5% HCO_2H). Колектор фракцій Gilson 233 запускають при УФ-детектуванні.

SPE (екстракція твердої фази) відноситься до застосування поліетиленових картриджів, що наповнені сорбентом, використовуваним для очищення. Сорбент, що міститься в цих картриджах, буде точно визначений. Використовувані приклади представлені докладно нижче:

C18 SPE відноситься до застосування картриджів, наповнених 40 мкм C18 сорбентом на основі функціоналізованого оксиду кремнію (придбаний у фірми Varian Inc.). Сполуку завантажують, звичайно в співвідношенні 50:50 ДМСО/MeOH, на картридж, попередньо оброблений MeCN і урівноважений 5% MeCN у воді. Продукт елюють з придатним градієнтом 0,1% HCO_2H у воді і MeCN (0,5% HCO_2H).

Амінопропіл SPE або колонка відноситься до застосування картриджів, наповнених 40 мкм - 120 мкм амінопропіл функціоналізованим оксидом кремнію (придбаний у фірми Varian Inc.). Сирий продукт звичайно завантажують в DCM/MeOH суміші на картридж, попередньо оброблений MeOH. Нейтральні компоненти елюють MeOH і/або DCM (3 або 4 об'єми колонки), а кислотні компоненти звичайно елюють елюентом, що містить частину AcOH (2-20%).

Oasis™ Cartridges/Oasis™ SPE відносяться до SPE картриджів, наповнених полімерним сорбентом, виробленим фірмою Waters Corporation. Їх звичайно обробляють 3 колоночними об'ємами MeOH і врівноважують водою, перед завантаженням зразка. Солі і неорганічні речовини елюють водою, а продукт звичайно елюють MeOH або MeCN.

Green House™ відноситься до 24 реакційної паралельної синтезаторної платформи, що доступна від RDT Ltd, UK.

Як описано вище, сполуки формули (I) можуть знайти застосування в лікуванні людини або ветеринарії, наприклад, як активатори NM74A, у лікуванні дисліпідемії і гіполіпопротеїнемії.

Таким чином, інший варіант здійснення даного винаходу, відноситься до, щонайменше, однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного, для застосування в лікуванні людини або ветеринарії, наприклад, у лікуванні розладів ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію, таку як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, і гіпертригліцеридемію, цукровий діабет по типу II, діабет по типу I, резистентність до інсуліну, гіперліпідемію, нервову анорексію й ожиріння. Як такі, сполуки також передбачені для застосування в лікуванні захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової не-

достатності, захворювання периферичних судин та інсульту.

Додатковий варіант здійснення даного винаходу відноситься до, щонайменше, однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного, для застосування в одержанні лікарського засобу для лікування розладів ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію, таку як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, і гіпертригліцеридемію, цукрового діабету по типу II, діабету по типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії, ожиріння. Як такі, сполуки також передбачені для застосування в лікуванні захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності, захворювання периферичних судин і інсульту.

Буде прийнятий до уваги той факт, що посилання в даному описі на лікування поширюються і на профілактику, профілактику рецидиву й ослаблення симптомів, а також лікування визначених станів.

Один з варіантів здійснення за винаходом відноситься до, щонайменше, однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного, для застосування в лікуванні розладів ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію. Наприклад, застосування передбачає щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне в лікуванні діабетичної дисліпідемії, змішаної дисліпідемії, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, цукрового діабету по типу II, діабету по типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії, ожиріння, захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності, інсульту і серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз і гіпертригліцеридемію.

Повинно бути зрозуміло, що цей варіант здійснення даного винаходу включає будь-яке сполучення конкретних варіантів здійснення й охоплює всі сполучення конкретних замісників, описаних у даному описі вище, для сполук формули (I).

Крім того, даний винахід відноситься до застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного, в одержанні лікарського засобу для лікування запальних захворювань або станів суглоба, наприклад, артриту (наприклад, ревматоїдного артриту, остеоартриту, протетичного ураження суглоба), або шлунково-кишкового тракту (наприклад, виразкового коліту, хвороби Крона й інші запальні захворювання кишечника і шлунково-кишкового тракту, гастриту і запалення слизової в результаті ураження інфекцією, інтеропатія, викликана застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів), легені (наприклад, синдром розладу дихання в дорослих, астма, кістозний фіброз, або хронічне деструктивне захворювання легені), серця (наприклад, міокардит), нервової тканини (наприклад, розсіяний склероз), підшлункової залози, (наприклад, запалення, пов'язане з діабетом і його

ускладненнями), нирок (наприклад, гломерулонефрит), шкіри (наприклад, дерматит, псоріаз, екзема, кропивниця, опік), очей (наприклад, глаукома), а також трансплантованих органів (наприклад, відторгнення) і синдрому поліорганної недостатності (наприклад, системний еритематозний вовчак, сепсис), і запального ускладнення внаслідок ураження вірусною або бактеріальною інфекцією, і запальних станів, пов'язаних з атеросклерозом і наступним гіпоксичним або ішемічним інсультами (з або без реперфузії), наприклад, головного мозку або при ішемічному захворюванні серця.

Додаткові або альтернативні варіанти здійснення відносяться до способу лікування стану людини або тварини, у тих випадках, коли редактивація рецептора NM74 сприяє стану або в яких активація рецептора буде ефективною, метод якого включає введення зазначеній людині або тварині ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного.

Більш того, повинно бути зрозуміло, що цей варіант здійснення даного винаходу включає будь-які сполучення конкретних варіантів здійснення й охоплює всі сполучення конкретних замісників, описаних у даному описі вище для сполук формули (I).

В одному з варіантів здійснення, даний винахід відноситься до способу лікування розладів ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію, таку як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, і гіпертригліцеридемію, цукрового діабету по типу II, діабету по типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії й ожиріння, що включає введення зазначеній людині або тварині ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного. Самі по собі, ці сполуки можуть також застосовуватися в способах лікування захворювання коронарних артерій, тромбозу, стенокардії, хронічної ниркової недостатності, захворювання периферичних судин та інсульту, що включають введення зазначеній людині або тварині ефективної кількості щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного.

Кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного, котре необхідне для досягнення бажаного біологічного ефекту буде, звичайно, залежати від деяких факторів, наприклад, способу введення і точного клінічного стану реципієнта. Звичайно, добова доза буде в межах 0,1 мг - 1 г/кг, звичайно 0,1 - 100 мг/кг. Внутрішньовенна доза може бути, наприклад, у межах 0,01 мг - 0,1 г/кг, звичайно 0,01 мг - 10 мг/кг, що може зручно вводитися вливанням від 0,1 мкг до 1 мг, у хвилину. Рідини для вливання, що придатні для цієї мети, можуть містити, наприклад, від 0,01 мкг до 0,1 мг, на мілілітр. Однократні дози можуть містити, наприклад, від 0,01 мкг до 1 г сполуки за винаходом. Таким чином, ампули для ін'єкцій можуть містити, наприклад, від 0,01 мкг до 0,1 г, і композиції для однократного перорального вве-

дення, такі як таблетки або капсули, можуть містити, наприклад, від 0,1 мг до 1 г, наприклад, від 5 мг до 50 мг.

Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне може застосовуватися як сполука як така в лікуванні захворювання, у тих випадках, коли редактивація рецептора NM74 сприяє захворюванню або в яких активація рецептора буде ефективною, приклад цього має місце бути в тому випадку, коли сполука за даним винаходом представлена з прийнятним носієм у формі фармацевтичної композиції. Носій повинний, обов'язково, бути прийнятним у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не повинний бути шкідливим для реципієнта. Носій може бути твердим або рідким, або як твердим, так і рідким, і може бути отриманий зі сполукою за винаходом у вигляді композиції для однократного прийому, наприклад, таблетки, що може містити від 0,05% до 95% за масою сполуки за винаходом.

Композиції включають ці придатні для перорального, ректального, місцевого, трансбукального (наприклад, під'язичного) і парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового, внутрішньокірного або внутрішньовенного) способу введення.

Також винахід відноситься до способу одержання такої фармацевтичної композиції, що включає перемішування інгредієнтів.

Композиції, придатні для перорального введення, можуть бути представлені в дискретних одиницях, таких як капсули, каші, пастилки або таблетки, що містять, кожна, визначену кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного; у вигляді порошку або гранул; у вигляді водного або неводного розчину або суспензії; або у вигляді емульсії олія-в-воді або вода-в-олії. Звичайно, композиції одержують рівномірним і безпосереднім змішуванням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного з рідким або дрібно здрібненим твердим носієм, або з обома, і потім, якщо необхідно, надаванням форми продукту. Наприклад, таблетка може бути отримана пресуванням або формуванням порошку або гранул сполуки формули (I) або її фармацевтично прийняттого похідного, необов'язково з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можуть бути отримані пресуванням, у відповідному апараті, сполуки в легкоспучій формі, такий як порошок або гранули, необов'язково змішані зі зв'язувальним, змашувальним, інертним розріджувачем і/або поверхнево-активним/диспергуючим агентом(ами). Формовані таблетки можуть бути отримані формуванням, у відповідному апараті, порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Таблетки і капсули для перорального введення можуть містити звичайні наповнювачі, такі як сполучні агенти, наприклад, сироп, гуміарабік, желатин, сорбіт, трагакант, клей на основі крохмалю або полівінілпірролідону; наповнювачі, наприклад, лактоза, мікрокристалічна целюлоза, цукор, кукурудзяний крохмаль, фосфат кальцію або сорбіт; речовини, що змашують, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота, тальк, поліетиленгліколь

або оксид кремнію; розпушувачі, наприклад, картопляний крохмаль, натрій кроскармелоза або натрій крохмаль гліколят; або зволожувачі, такі як лаурилсульфат натрію. На таблетки може бути нанесене покриття способами, добре відомими в даній галузі. Рідкі препарати для перорального введення можуть бути у вигляді, наприклад, рідких або масляних суспензій, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть бути представлені у вигляді сухого продукту для змішування перед застосуванням з водою або з іншим придатним носієм. Такі рідкі препарати можуть містити звичайні домішки, такі як суспендуючі агенти, наприклад, сироп сорбіту, метилцелюлоза, глюкозний/цукровий сироп, желатин, гідрокси метилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза, карбоксиметилцелюлоза, гель стеарату алюмінію або гідровані харчові жири; емульгуючі агенти, наприклад, лецитин, моно-олеат сорбітану або гуміарабік; неводні носії (які можуть включати харчові олії), наприклад, мигдальна олія, фракціонована кокосова олія, жирні складні ефіри, пропіленгліколь або етиловий спирт; або консерванти, наприклад, метил або пропіл п-гідроксибензоати або сорбінова кислота. Також препарати можуть містити буферізуючі солі, ароматизатори, барвники і/або підсолоджуючі агенти (наприклад, маніт), у залежності від ситуації.

Препарати, придатні для трансбукального (під'язичного) способу введення, включають пастилки, що містять сполуки за винаходом, що знаходяться в ароматизованій основі, звичайно сахарозі та гуміарабіці або трагаканті, і пастилки, що містять сполуку за винаходом в інертній основі, такої як желатин і гліцерин або сахароза і гуміарабік.

Препарати за даним винаходом, придатні для парентерального введення, містять стерильні водні препарати сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного, композиція може бути ізотонічною із кров'ю передбачуваного реципієнта. Ці препарати можуть вводитися внутрішньовенно, хоча введення може також бути ефективним за допомогою підшкірної, внутрішньом'язової або внутрішньошкірної ін'єкції. Такі препарати можуть бути зручно отримані шляхом змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного з водою, і надання отриманого розчину стерильного та ізотонічного із кров'ю. Ін'єктовані композиції за винаходом будуть звичайно містити від 0,1 до 5% вага/вага сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного.

Таким чином, композиції за даним винаходом придатні для парентерального введення, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне можуть бути змішані для парентерального введення шляхом болюсного вливання або безперервної інфузії, і можуть знаходитися у формі для однократного прийому, наприклад, у формі ампул, пляшечок, невеликого об'єму інфузії або попередньо заповнених шприців, або в упаковках для багаторазового прийому з додаванням консерванту. Композиції можуть заповнювати такі форми у вигляді розчинів, суспензій або емульсій у водних або неводних носіях, і можуть містити

агенти для одержання лікарських композицій, такі як антиоксиданти, буферні агенти, протимікробні агенти і/або агенти, які регулюють токсичність. Приклади композицій, придатних для перорального введення, включають композиції, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне, в 10% ДМСО і 90% гідрокарбонату натрію в стерильному сольовому розчині. Приклади композицій, придатних для внутрішньовенного введення включають композиції, що містять сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне, в 5% або 10% ДМСО і 95% або 90% гідрокарбонату натрію в стерильній воді. Альтернативно, терапевтично активний засіб може бути у формі порошку для змішування з придатним носієм, наприклад, стерильною, апірогенною водою, перед застосуванням. Сухі тверді форми можуть бути отримані наповненням стерильним порошком в асептичних умовах контейнерів або наповненням стерильного розчину в асептичних умовах кожного контейнера і ліофільним сушінням.

Композиції, придатні для ректального введення, можуть бути представлені у вигляді свічок для однократного прийому. Вони можуть бути отримані змішуванням сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятного похідного з одним або декількома звичайними твердими носіями, наприклад, олія какао або гліцериди, з наступним надаванням форми отриманій суміші.

Композиції, придатні для місцевого нанесення на шкіру, можуть бути отримані у формі мазі, крему, лосьйону, пасти, гелю, спрею, аерозолу або олії. Носії, що можуть бути використані, включають вазелін, ланолін, поліетиленгліколи, спирти і сполучення двох або більше цих речовин. Звичайно, концентрація сполуки формули (I), або її фармацевтично прийнятного похідного, дорівнює від 0,1 до 15% вага/вага композиції, наприклад, від 0,5 до 2%.

При місцевому застосуванні, як використовується в даному описі, ми включаємо введення шляхом інсуфляції й інгаляції. Приклади різних типів препаратів для місцевого застосування включають мазі, креми, лосьйони, порошки, пелеті, спреї, аерозолі, капсули або картриджі для застосування в інгаляторі або інсуфляторі, або краплі (наприклад, краплі для очей або для носа).

Композиції мазей і крему можуть, наприклад, бути утворені на водній або масляній основі з додаванням придатних загущувачів і/або гелеутворюючих агентів, і/або розчинників. Такі основи можуть, таким чином, наприклад, включати воду і/або олію, таку як рідкий парафін або рослинна олія, така як арахісова олія або рицинова олія, або розчинник, такий як поліетиленгліколь.

Загущувачі, що можуть застосовуватися, включають м'який парафін, стеарат алюмінію, цетостеариловий спирт, поліетиленгліколи, мікрокристалічний віск і бджолиний віск.

Композиції лосьйонів можуть бути сформовані на водній або масляній основі, і також будуть звичайно містити один або декілька емульгуючих агентів, стабілізаторів, диспергаторів, суспендуючих агентів або загущувачів.

Порошки для зовнішнього застосування можуть бути утворені за допомогою будь-якої придатної порошкової основи, наприклад, тальку, лактози або крохмалю. Композиції крапель можуть бути отримані на водній або масляній основі, що також містять один або декілька диспергаторів, солюбілізуючі агенти або суспендуючі агенти.

Композиції, які розпилюються, можуть бути отримані, наприклад, у вигляді водних розчинів або суспензій, або у вигляді аерозолей, що вивільняються з герметично закритих посудин, з використанням придатного газу-вितиснювача, наприклад, дихлордифторметану, трихлорфторметану, дихлортетрафторетану, 1,1,1,2,3,3,3-гептафторпропану, 1,1,1,2-тетрафторетану, вуглекислого газу або іншого придатного газу.

Капсули і картриджі для застосування в інгаляторах або інсуфляторах, з, наприклад, желатину, можуть містити порошкову суміш сполуки за винаходом і придатну порошкову основу, таку як лактоза або крохмаль.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть також застосовуватися в сполученні з іншими терапевтичними засобами, наприклад, у сполученні з іншими класами лікарських препаратів для лікування дисліпідемії (наприклад, статини, фібрати, смоли, що зв'язують жовчну кислоту, або нікотина кислота).

Сполуки за даним винаходом можуть застосовуватися в сполученні з одним або декількома іншими терапевтично активними засобами, наприклад, у сполученні з іншими класами лікарських препаратів для лікування дисліпідемії, такими як, інгібітори 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим А редуктази (статини) або фібрати або смоли, що зв'язують жовчну кислоту, або нікотина кислота. Таким чином, винахід відноситься, у наступному варіанті здійснення, до застосування такого сполучення в лікуванні захворювань у тих випадках, коли преактивація рецептора HM74 сприяє захворюванню або в яких активація рецептора буде ефективною, і застосування щонайменше однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної похідної в одержанні лікарського засобу для комбінованої терапії розладів ліпідного обміну, включаючи дисліпідемію і гіполіпопротеїнемію, таку як діабетична дисліпідемія і змішана дисліпідемія, серцевої недостатності, гіперхолестеринемії, серцево-судинного захворювання, включаючи атеросклероз, артеріосклероз, і гіпертригліцеридемію, цукровий діабет по типу II, діабету по типу I, резистентності до інсуліну, гіперліпідемії, нервової анорексії й ожиріння.

Коли сполуки за даним винаходом застосовуються в сполученні з іншими терапевтично активними засобами, сполуки вводяться або разом або роздільно, послідовно або одночасно будь-яким звичайним способом введення.

Зазначені вище сполучення для зручності можуть бути представлені для застосування у формі

фармацевтичної композиції, і в такий спосіб фармацевтичні засоби, що містять сполучення, як визначено вище, оптимально, разом з фармацевтично прийнятним носієм або наповнювачем, утворюють додатковий варіант здійснення за винаходом. Окремі компоненти таких сполучень можуть вводитися або разом, або роздільно, послідовно або одночасно в окремих або комбінованих фармацевтичних композиціях.

При сполученні в одній композиції, буде враховуватися той факт, що два компоненти повинні бути стабільні і сумісні один з одним і іншими компонентами композиції і можуть бути об'єднані в композицію для введення. При роздільному одержанні, передбачається, що вони можуть бути об'єднані в будь-якій придатній композиції, способом, добре відомим у даній галузі, придатним для таких сполук.

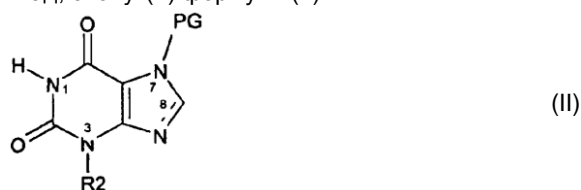
У випадку сполучення з другим терапевтичним засобом, активним проти того ж захворювання, доза кожного компонента може відрізнитися від дози, коли сполука застосовується окремо. Відповідні дози будуть легко визначені фахівцем у даній галузі.

Таким чином, винахід стосується, у наступному варіанті здійснення, сполучення, що містить щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне разом з іншим терапевтично активним засобом.

Зазначене вище сполучення може бути зручно представлене для застосування у формі фармацевтичної композиції, і в такий спосіб фармацевтичні засоби, що містять сполучення, як визначено вище, разом з його фармацевтично прийнятним носієм, являють собою додатковий варіант здійснення за винаходом.

Сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні похідні можуть бути отримані сполуками, описаними в даному описі далі, утворюючи додатковий варіант здійснення за винаходом.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до способу одержання сполук(и) формули (I) з відповідної вихідної речовини, наприклад, сполук(и) формули (II):



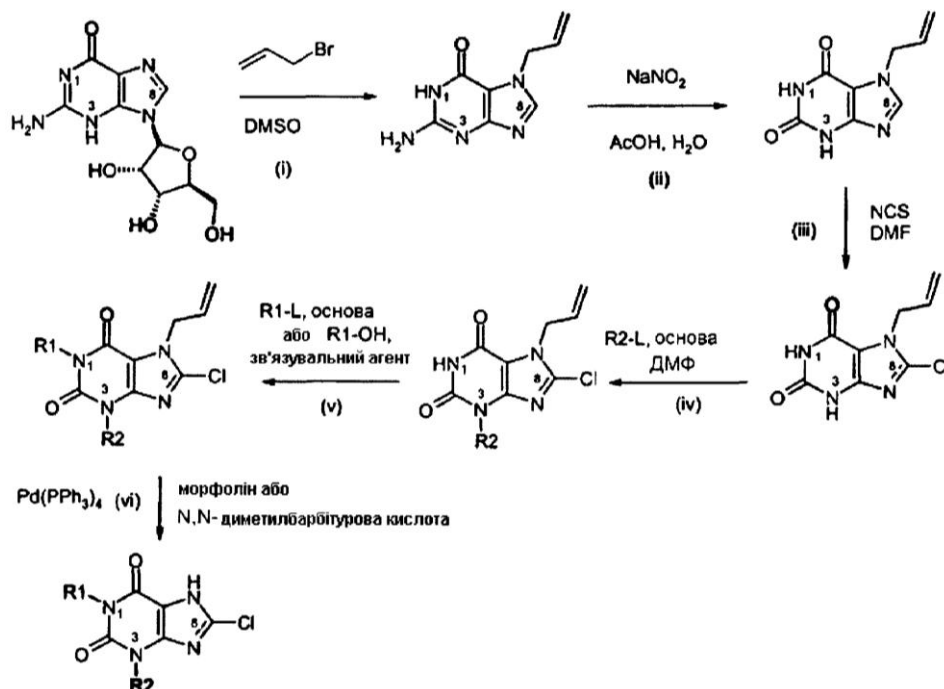
де PC=захисна група, де спосіб включає:

- (i) алкілювання в N1 N7 захищеного ксантину;
- (ii) алкілювання в N3 N7 захищеного ксантину;
- (iii) галогенування в C8; і
- (iv) видалення захисної групи N7;

у будь-якому порядку, що забезпечує видалення захисної групи після алкілювання.

Спосіб 1:

Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), де R1 включає гетероцикліл, гетероарил або арил, і R1 являє собою Cl.



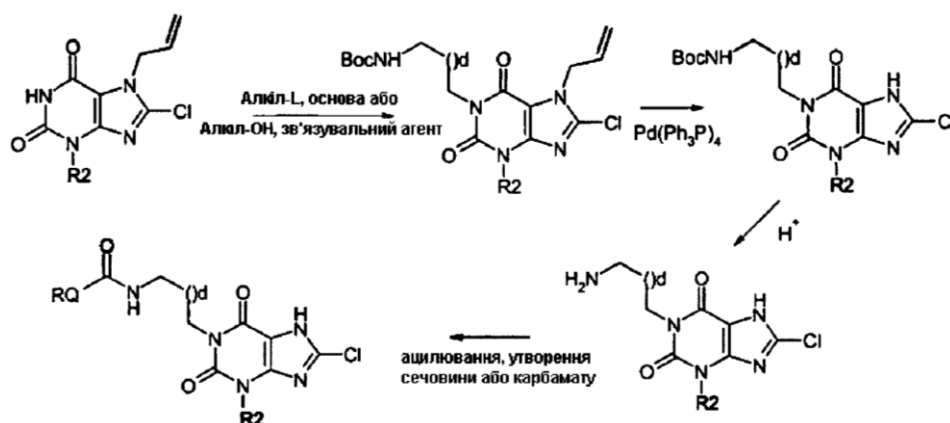
- i) Алкілювання гуаніну алілбромідом
- ii) Діазотування нітритом натрію з наступним гідролізом з утворенням ксантину
- iii) Хлорування
- iv) Алкілювання в N3 (приклади придатних основ включають Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3)
- v) Алкілювання в N1 (приклади придатних основ включають Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3)

vi) Каталізоване паладієм видалення алільної групи

де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген.

Спосіб 2:

Спосіб одержання за винаходом проміжних сполук, де R1 включає амід, карбамат або сечовину, що можуть використовуватися для одержання сполук(и) формули (I).

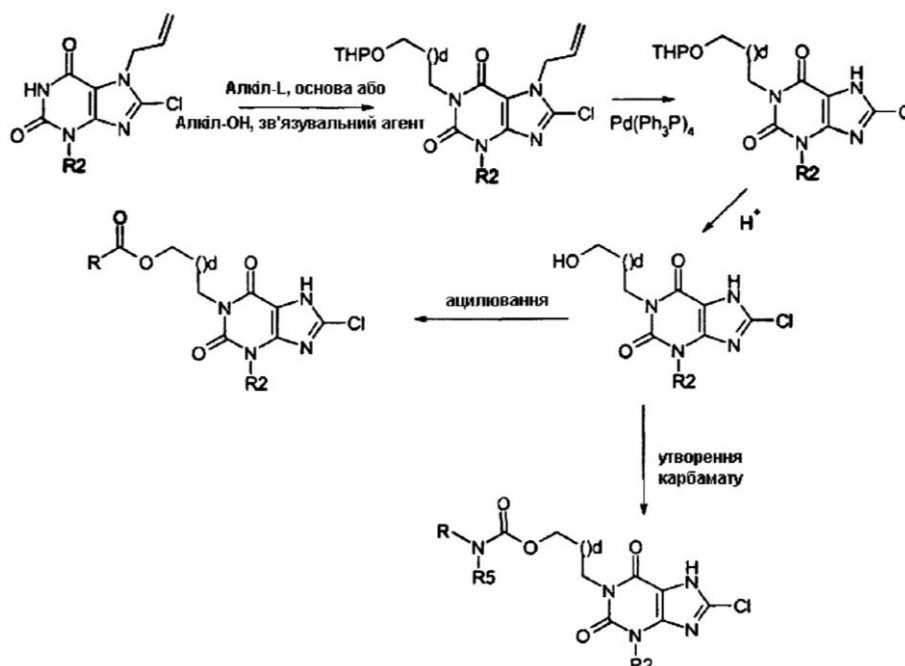


де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1) (тобто d разом з попереднім метиленом=m), R являє собою

-(алкілен)_n-Y і Q може бути присутнім або може не бути присутнім, і, якщо є присутнім, то являє собою або O, або NR₅.

Спосіб 3:
Спосіб одержання проміжних сполук, у яких R1 включає 'зворотний' карбамат або складний ефір,

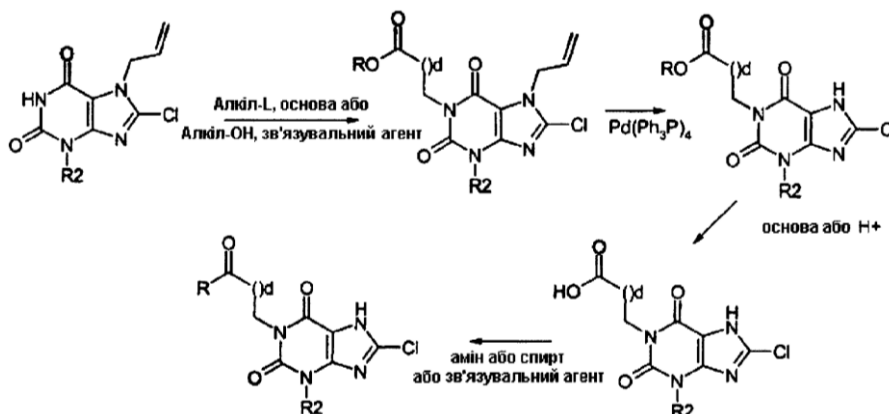
що можуть використовуватися для одержання сполук(и) формули (I).



де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1), і R являє собою $-(\text{алк})_n-\text{Y}$.

Спосіб 4:

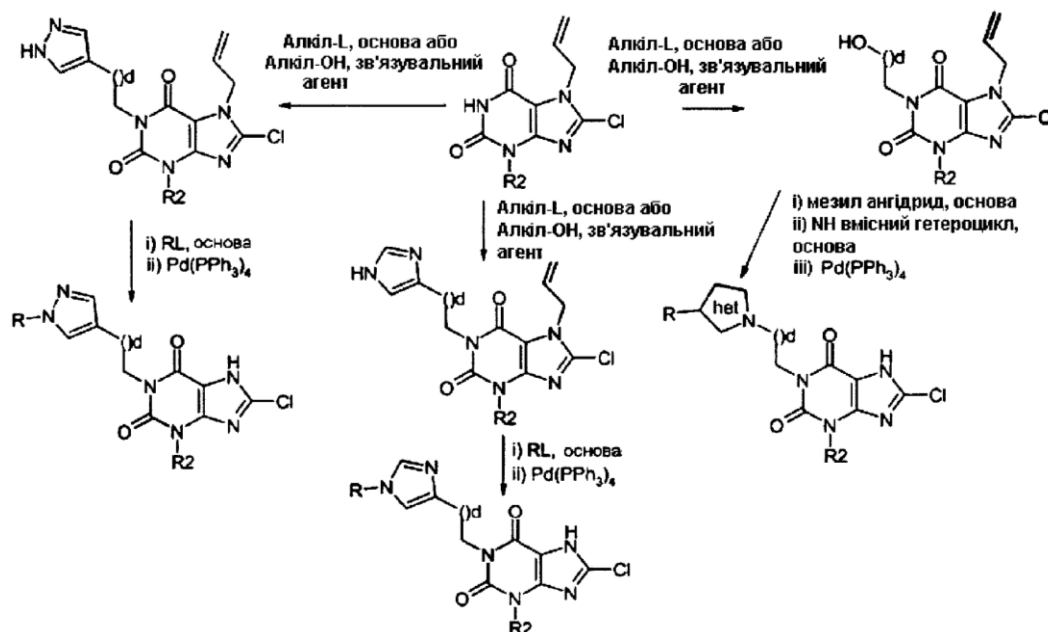
Спосіб одержання за винаходом проміжних сполук, де R1 включає складний ефір або амід, що можуть застосовуватися для одержання сполук(и) формули (I).



де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1), і R являє собою NR^5R^7 або $-\text{OR}^5$.

Спосіб 5:

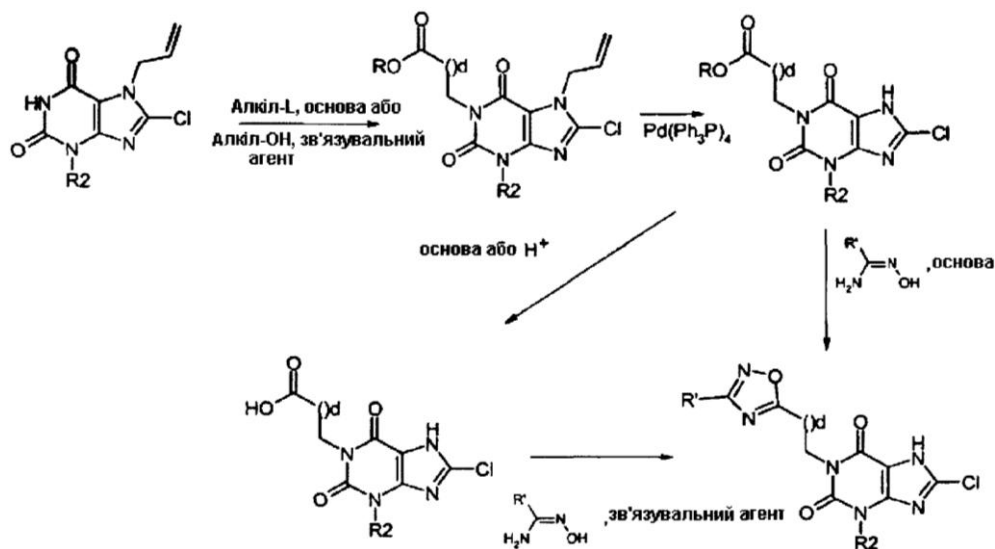
Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), де X включає піразол, імідазол або тетразол.



де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1), i R являє собою $-(\text{алк})_n-\text{Y}$.

Спосіб 6:

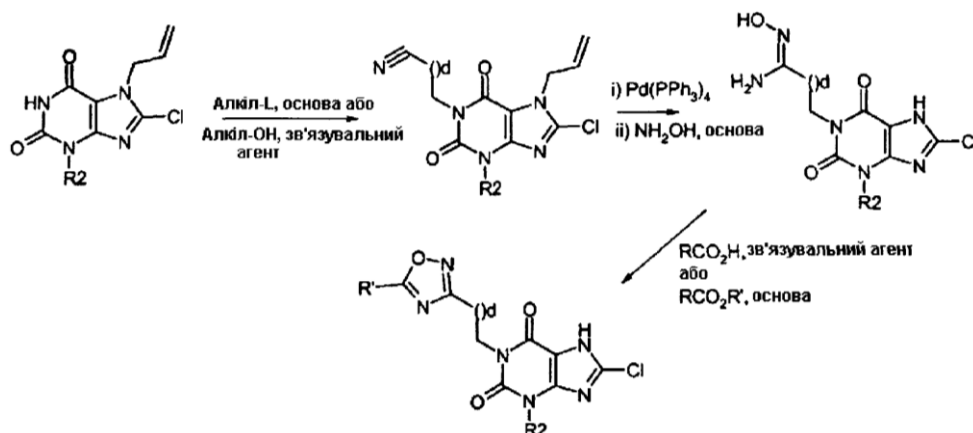
Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), в якій X включає оксадіазол.



де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1), R являє собою алкільну групу i R' являє собою $-(\text{алк})_n-\text{Y}$.

Спосіб 7:

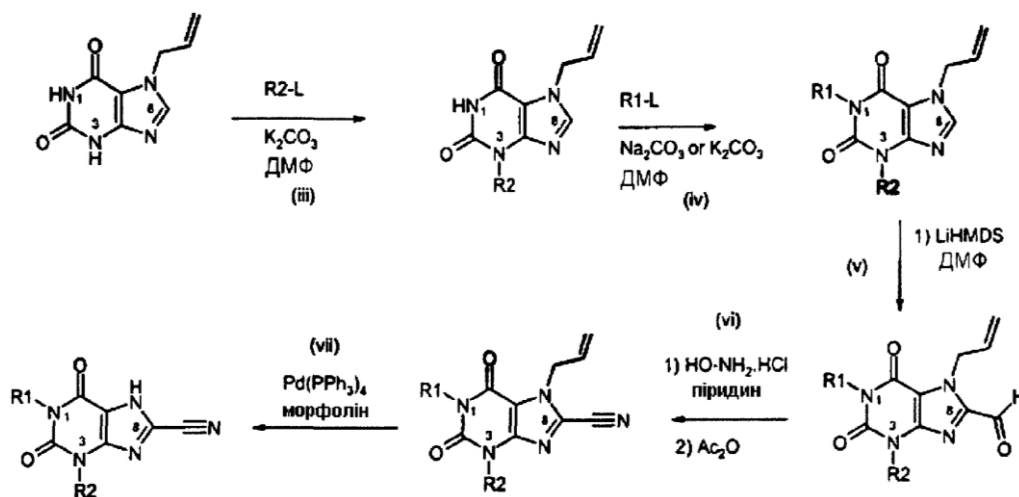
Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), у якій X включає оксадіазол.



де L являє собою групу, що видаляється, наприклад, галоген, d являє собою (m-1), R являє собою алкільну групу і R' являє собою -(алк)_n-Y.

Спосіб 8:

Спосіб одержання за винаходом проміжних сполук, де R³ являє собою CN, що можуть бути використані для одержання сполук(и) формули (I). Він включає стадії (i) і (ii) способу 1, і наступне:



iii) Алкілування в N3

iv) Алкілування в N1

v) Утворення альдегіду в C8 літійуванням LiHMDS і гасінням ДМФ

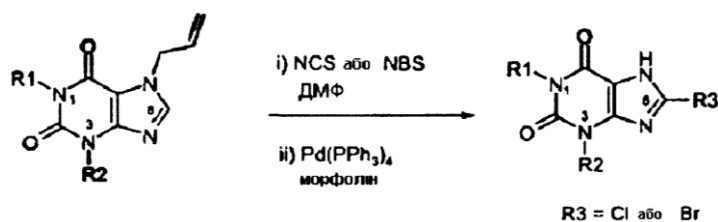
vi) Перетворення альдегіду в нітрil

vii) Каталізоване паладієм видалення алільної групи

де L являє собою групу, що видаляється.

Спосіб 9:

Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), у якій R³ являє собою Cl або Br, що включає стадії (i)-(iv) способу 8, і наступне:

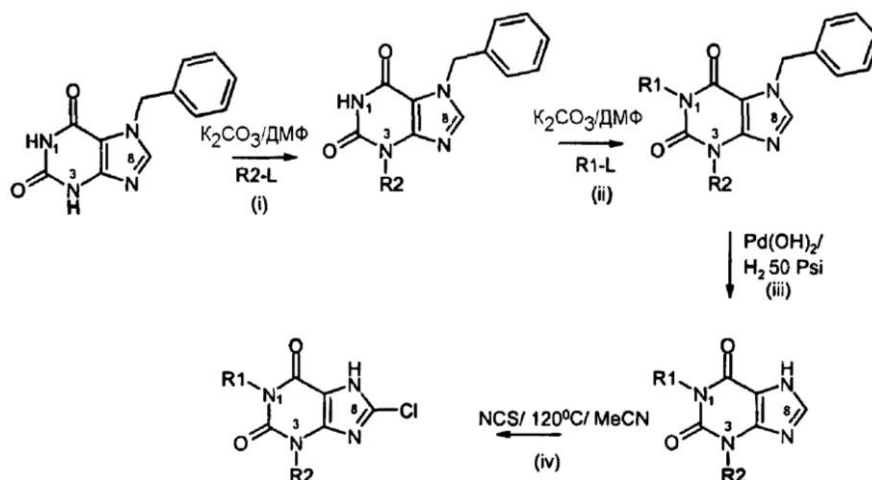


i) Галогенування в C8, використовуючи NCS або NBS

ii) Каталізоване паладієм видалення алільної групи

Спосіб 10:

Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), у якій R^3 являє собою Cl, що включає:



i) Алкілювання в N3

ii) Алкілювання в N1

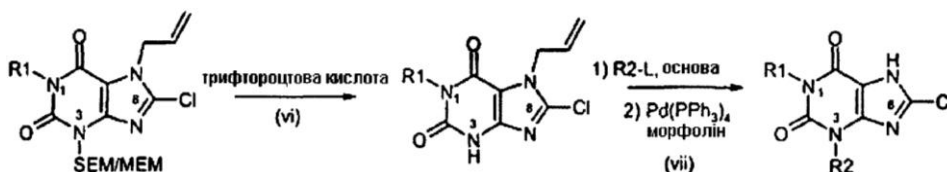
iii) Дебензилювання

iii) Хлорування в C8

де L являє собою групу, що видаляється

Спосіб 11:

Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), у якій R^1 відрізняється від R^2 , і R^3 являє собою Cl, що включає стадії (i)-(v) способу 1 (у тих випадках, коли R^2 зі способу 1 являє собою зокрема SEM або MEM) і наступне:

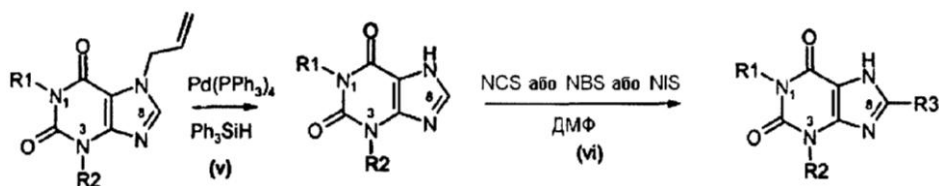


vi) видалення MEM або SEM захисної групи

vii) Алкілювання N3 з наступним каталізованим паладієм видаленням алільної групи
де L являє собою групу, що видаляється

Спосіб 12:

Спосіб одержання за винаходом сполук(и) формули (I), у якій R^3 являє собою Cl, Br або I, що включає стадії (i)-(iv) способу 8, і наступне:



v) Каталізоване паладієм видалення алільної групи

vi) Галогенування в C8, використовуючи NCS, NBS або NIS

h година(и)
 IPA Ізопропіловий спирт
 m Мультиплет (ЯМР)
 MDAP Mass directed autprep
 MeCN Ацетонітрил
 MeOH Метанол
 хв Хвилини(и)
 NCS N-Хлорсукцинімід
 NBS N-бромсукцинімід
 NIS N-йодсукцинімід
 q Квартет (ЯМР)
 rt кімнатна температура
 RT Час утримування
 S Синглет (ЯМР)
 SPE картридж для екстрагування твердої фази

т Триплет (ЯМР)
 ТФО Трифтороцтова кислота
 ТГФ Тетрагідрофуран
 DMEM Середовище, модифіковане по способу Дюльбекко

HEPES 4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-етансульфонова кислота
 LiHMDS Гексаметилдисиліламід літію
 Δ Нагрівання
 SEM 2-(триметилсиліл)етоксиметил
 MEM 2-метоксіетоксиметил
 Вос трет-бутоксикарбоніл
 THP тетрагідропіран
 Короткий опис фігур
 Фігура 1: Дані XRPD по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону форми 1.

Фігура 2: Дані XRPD по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону форми 2.

Фігура 3: Накладання даних XRPD для по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону форми 1 і форми 2.

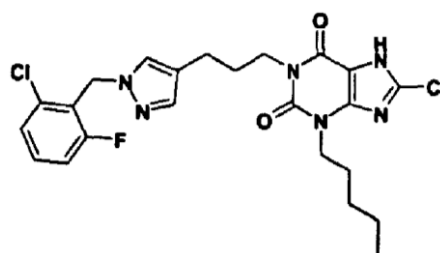
Наступні необмежуючі приклади ілюструють даний винахід:

Приклади синтезу

Необхідно відзначити, що визначення розташування (Z)-стереохімії в сполуках, описаних нижче, не було підтверджене експериментальними даними. Фахівець у даній галузі також визначить, що можливо взаємоперетворення між ізомерами E і Z. (Dondoni, Alessandro; Lunazzi, Lodovico; Giorgianni, Patrizia; Macciantelli, Dante. Carbon-nitrogen rotational barrier as a stereochemical probe of benzamidoximes. *Journal of Organic Chemistry* (1975), 40(20), 2979-80).

Приклад 1: 8-хлор-1-(3-{1-[(2-хлор-6-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

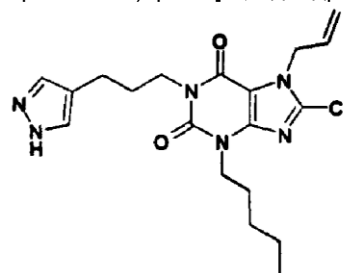
а) 8-хлор-1-(3-{1-[(2-хлор-6-фторфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1H-піразол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (61 мг, 0,15 ммоль) у сухому ДМФ (2 мл) перемішували з карбонатом натрію (64 мг, 0,6 ммоль) і 2-хлор-6-фторбензил бромідом (134 мг, 0,6 ммоль) і нагрівали при 45°C протягом 18 годин в атмосфері азоту. Після охолодження до кімнатної температури суміш дегазували вакуумуванням і повторно подавали азот, і перемішували з тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (35 мг, 0,303 ммоль) і морфоліном (0,13 мл) протягом 5,5 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl, органічну фазу відокремлювали й упарювали, і залишок очищали амінопропіловим SPE (5 г, промивання ТГФ-MeOH (1:1) потім чистим MeOH, і нарешті, елюючи DCM-MeOH (1:1), що містить 5% AcOH) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (57 мг) у вигляді твердої речовини.

PX/MS: m/z 507 [MH]⁺, RT 3,64 хв.

б) 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1H-піразол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

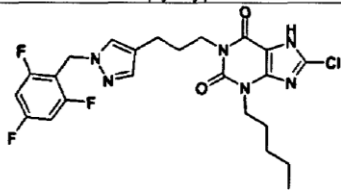
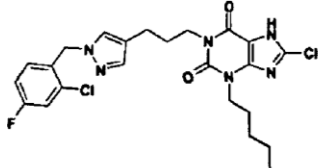
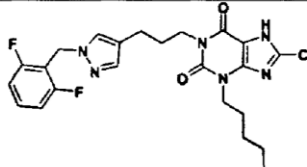
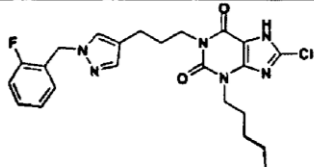


3-пентил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (5 г, 16,86 ммоль) і 3-(1H-піразол-4-іл)пропан-1-ол (2,12 г, 16,8 ммоль) перемішували в сухому ТГФ (150 мл) при 3°C. Додавали дибензил азодикарбоксилат (10,05 г, 33,7 ммоль), потім по краплинах додавали трифенілфосфін (8,83 г, 33,7 ммоль) у сухому ТГФ (70 мл). Суміш залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Додавали воду (1 мл) і розчинники упарювали. Залишок поміщали в Et₂O (200 мл), з якого кристалізували білу тверду речовину, в основному трифенілфосфін оксид, і відфільтровували. Фільтрат концентрували і додаткові побічні продукти кристалізували із суміші ефір-циклогексан. Фільтра^а що залишився, концентрували (19,2 г) і очищали на апараті Biotage[™] (400 г), елюючи сумішшю EtOAc-циклогексан (2:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,89 г).

PX/MS: m/z 405 [MH]⁺, RT 3,19 хвилин.

Наступні сполуки (таблиця 1) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 1, з відповідних бензилгалогенідів.

Таблиця 1

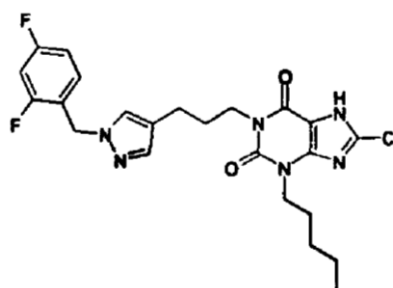
Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/МС:
2	 <p>8-хлор-3-пентил-1-(3-{1-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	68	m/z 509 [MH] ⁺ RT 3,58 хв
3	 <p>8-хлор-1-(3-{1-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	56	m/z 507 [MH] ⁺ RT 3,73 хв
4	 <p>8-хлор-1-(3-{1-[(2,6-дифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	29	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,53 хв
5	 <p>8-хлор-1-(3-{1-[(2-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	32 ^a	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,55 хв

^a після додаткового очищення за допомогою MDAР.

Дані ЯМР для обраних прикладів з таблиці 1
Приклад 2: 8-хлор-3-пентил-1-(3-{1-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, 3H, J=7 Гц), 1,20-1,40 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 2H), 2,39 (t, 2H, J=8 Гц), 3,83-3,94 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,18-7,30 (m, 3H), 7,57 (s, 1H).

Приклад 6: 8-хлор-1-(3-{1-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1Н-піразол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (81 мг, 0,2 ммоль) і карбонат натрію (85 мг, 0,8 ммоль) перемішували в сухому ДМФ (2 мл) з 2,4-дифторбензил бромідом (166 мг, 0,8 ммоль) при 45°С протягом 18 годин. Суміш дегазували і перемішували з тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (46 мг, 0,04 ммоль) і морфоліном (176 мг, 2 ммоль) при кімнатній температурі протягом 6 годин. Реак-

ційну суміш обробляли й очищали за допомогою амінопропілового SPE (5 г, промивання сумішшю ТГФ-МеОН (1:1), потім чистим МеОН, елюючи сумішшю ДСМ-МеОН (1:1) з 5% доданим АсОН) з виходом зазначеної в заголовку сполуки (37,7 мг) у

виділі твердої речовини. РХ/МС: m/z 491 $[MH]^+$, RT 3,42 хв.

Наступні сполуки (таблиця 1) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 6, з відповідних бензилгалогенідів.

Таблиця 2

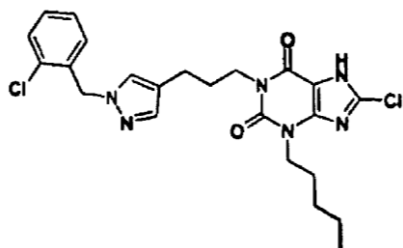
Приклад	Структура	Вихід (мг)	РХ/МС:
7	<p>8-хлор-3-пентил-1-{3-[1-(фенілметил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	17 ^a	m/z 455 $[MH]^+$ RT 3,52 хв
8	<p>8-хлор-1-{3-[1-((3-хлорфеніл)метил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	11,6 ^a	m/z 489 $[MH]^+$ RT 3,52 хв
9	<p>8-хлор-1-{3-[1-((3-метилфеніл)метил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	33	m/z 469 $[MH]^+$ RT 3,54 хв
10	<p>8-хлор-1-{3-[1-((4-фторфеніл)метил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	42	m/z 473 $[MH]^+$ RT 3,44 хв

^a після додаткового очищення за допомогою МДАР.

Дані ЯМР для обраних прикладів з таблиці 2
Приклад 6: ¹Н ЯМР (d⁶ ДМСО) 0,85 (3H, t, J=7 Гц), 1,21-1,34 (4H, m), 1,58-1,68 (2H, m), 1,71-1,80 (2H, m), 2,41 (2H, t, J=8 Гц), 3,84-3,93 (4H, m), 5,26 (2H, s), 7,02-7,09 (1H, m), 7,15-7,29 (2H, m), 7,31 (1H, s), 7,61 (1H, s).

Приклад 7: 8-хлор-3-пентил-1-{3-[1-(фенілметил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон; ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,87 (t, 3H, J=7 Гц), 1,20-1,36 (m, 4H), 1,60-1,70 (m, 2H), 1,72-1,85 (m, 2H), 2,42 (t, 2H, J=8 Гц), 3,83-3,95 (m, 4H), 5,24 (s, 2H), 7,13-7,38 (m, 6H), 7,61 (s, 1H).

Приклад 11: 8-хлор-1-(3-{1-[(2-хлорфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

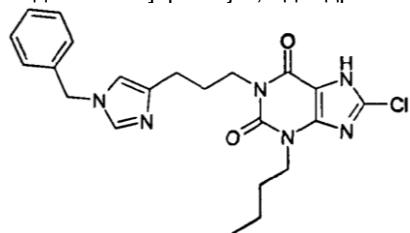


Одержували способом, описаним для 8-хлор-1-(3-{1-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону, приклад 6, але з 2-хлорбензил броміду (164 мг, 0,8 ммоль). Однак, для того, щоб виконати стадію видалення захисної групи, додатково додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (40 мг) і морфолін (0,15 мл), і перемішування продовжували протягом ще 5,5 годин. Очищення за допомогою амінопропілового SPE, як описано вище, давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (42 мг).

PX/MC: m/z 489 [MH]⁺, RT 3,67 хв.

Приклад 12: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{1-(фенілметил)-1H-імідазол-4-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) 3-бутил-8-хлор-1-(3-{1-(фенілметил)-1H-імідазол-4-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



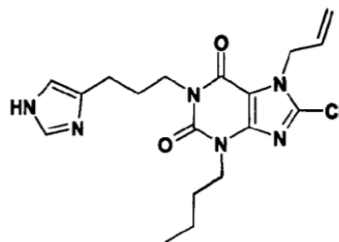
Розчин 3-бутил-8-хлор-1-[4-(1H-імідазол-4-іл)бутил]-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (300 мг, 0,77 ммоль) в безводному ТГФ (5 мл) обробляли бензилбромідом (144 мг, 0,84 ммоль) і DIPEA (147 мкл, 0,84 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 4 днів. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водний). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Сирий продукт очищали на SPE колонці з силікагелем, використовуючи 0,5-5% градієнтну суміш MeOH/DCM. Отримані фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі. Продукт розчиняли в ТГФ (5 мл), потім додавали Pd(PPh₃)₄ (88 мг, 0,077 ммоль) і морфолін (670 мкл, 7,67 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Додавали 88 мг Pd(PPh₃)₄ (0,077 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 16 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і H₂O. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували EtOAc (×2). Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Сирий продукт очищали MDAP з одержан-

ням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (9 мг, 2%).

PX/MC: m/z 441 [MH]⁺, RT 2,50 хв.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,89 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,28 (m, 2H), 1,60 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,48 (t, перекритий ДМСО, 2H, J =7,5 Гц), 3,89 (m, 4H), 5,17 (s, 2H), 7,08 (s, 1H), 7,31, (m, 6H), 8,03 (s, 1H).

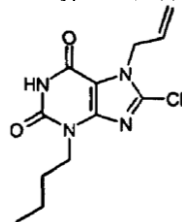
б) 3-бутил-8-хлор-1-[3-(1H-імідазол-4-іл)пропіл]-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (2,8 г, 9,9 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) обробляли 3-(1H-імідазол-4-іл)-1-пропанолом (1,5 г, 12 ммоль) у безводному ТГФ (10 мл) і PPh₃ (3,4 г, 13 ммоль). Додавали DBAD (2,9 г, 13 ммоль) одною частиною, і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і H₂O. Водний шар екстрагували і промивали EtOAc. Органічні шари поєднували, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Сирий продукт очищали за допомогою SPE картриджа на силікагелі, використовуючи градієнтну суміш MeOH/EtOAc (0,5%-7% MeOH). Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,16 г, 55%).

PX/MC: m/z 391 [MH]⁺, RT 2,40 хв.

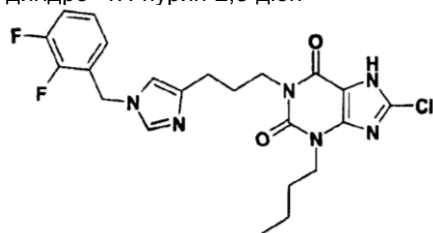
с) 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



До розчину 3-бутил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (3,34 г, 13,4 ммоль) в безводному ДМФ (19 мл) додавали NCS, (1,97 г, 14,8 ммоль) і залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 22 годин. Суміш концентрували у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини, що фільтрували і промивали MeOH з одержанням першої порції. Фільтрат концентрували до твердої речовини і промивали MeOH з одержанням другої порції, і повторювали ще два рази з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. Наприкінці промивання фільтрат додатково очищали за допомогою картриджа SPE (Si, 20 г), елюючи сумішшю EtOAc:циклогексан (1:1). Об'єднані тверді речовини сушили у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,42 г, 64%).

PX/MS: m/z 283 $[MH]^+$.

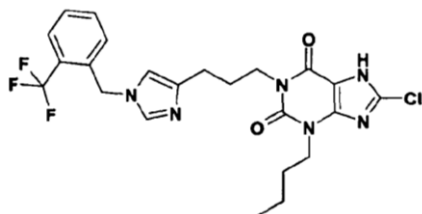
Приклад 13: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{1-[(2,3-дифторфеніл)метил]-1H-імідазол-4-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 3-бутил-8-хлор-1-[4-(1H-імідазол-4-іл)бутил]-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (150 мг, 0,38 ммоль) у безводному ДМФ (3 мл) обробляли 1-(бромметил)-2,4-дифторбензолом (54 мкл, 0,42 ммоль) і DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 днів. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водний). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сирий продукт очищали на SPE колонці із силікагелем, використовуючи DCM для завантаження речовини в колонку і наступне промивання домішок із градієнтною сумішшю 0-5% MeOH/DCM для елюювання сполуки. Отримані фракції поєднували і концентрували і залишки розчиняли в безводному ДМФ (3 мл). Розчин дегазували, потім додавали $Pd(PPh_3)_4$ (39 мг, 0,034 ммоль) і морфолін (200 мкл, 2,3 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Сирий продукт очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 0-5% AcOH/MeOH для елюювання продукту. Отримані фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 7%).

PX/MS: m/z 477 $[MH]^+$, RT 2,54 хв.

Приклад 14: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(1-{[2-(трифторметил)феніл]метил}-1H-імідазол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

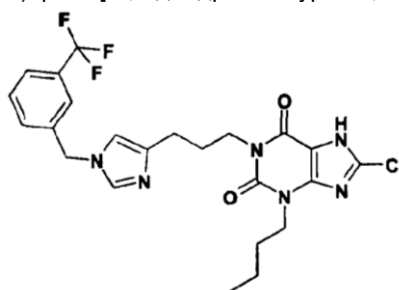


Розчин 3-бутил-8-хлор-1-[4-(1H-імідазол-4-іл)бутил]-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (150 мг, 0,38 ммоль) у безводному ДМФ (3 мл) обробляли 1-(хлорметил)-2-(трифторметил)бензолом (61 мкл, 0,42 ммоль) і DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 днів. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сирий продукт очищали на SPE колонці із силікагелем,

використовуючи DCM для завантаження речовини в колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 0-5% MeOH/DCM для елюювання сполуки. Отримані фракції поєднували і концентрували, і залишки промивали в безводному ДМФ (3 мл). Розчин дегазували, потім додавали $Pd(PPh_3)_4$ (35 мг, 0,030 ммоль) і морфолін (174 мкл, 2,0 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Сирий продукт очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 0-5% AcOH/MeOH для елюювання продукту. Отримані фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 26%).

PX/MS: m/z 509 $[MH]^+$, RT 2,64 хв.

Приклад 15: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(1-{[3-(трифторметил)феніл]метил}-1H-імідазол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

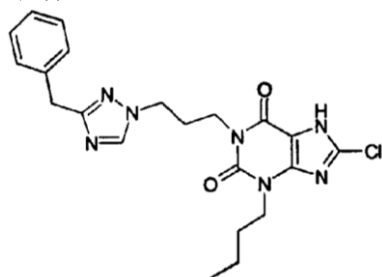


Розчин 3-бутил-8-хлор-1-[4-(1H-імідазол-4-іл)бутил]-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (150 мг, 0,38 ммоль) у безводному ДМФ (3 мл) обробляли 1-(хлорметил)-3-(трифторметил)бензолом (65 мкл, 0,42 ммоль) і DIPEA (73 мкл, 0,42 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 днів. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сирий продукт очищали на SPE колонці із силікагелем, використовуючи DCM для завантаження речовини в колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 0-5% MeOH/DCM для елюювання сполуки. Отримані фракції поєднували і концентрували, і залишки промивали в безводному ДМФ (3 мл). Розчин дегазували, потім додавали $Pd(PPh_3)_4$ (30 мг, 0,027 ммоль) і морфолін (156 мкл, 1,8 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Сирий продукт очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 0-5% AcOH/MeOH для елюювання продукту. Отримані фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 9%).

PX/MS: m/z 509 $[MH]^+$, RT 2,78 хв.

Приклад 16: 3-бутил-8-хлор-1-[3-[3-(фенілметил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(фенілметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

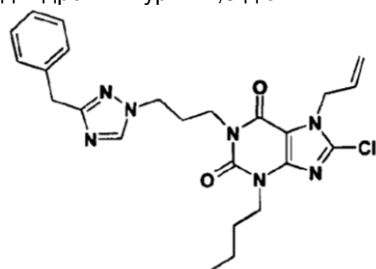


Розчин 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(фенілметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл}-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (669 мг, 1,39 ммоль) в ТГФ (7 мл) дегазували із застосуванням вакууму і потім подавали азот. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (160 мг, 0,14 ммоль), і суміш повторно дегазували. Додавали морфолін (1,2 мл, 13,9 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 18 годин, потім розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, і водний шар повторно екстрагували EtOAc . Об'єднані екстракти знову промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували з одержанням залишку жовтого кольору. Додавали MeOH , і потім продукт завантажували на амінопропіловий SPE, елюючи сумішшю 2-3% AcOH/MeOH . Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням ясно-жовтої твердої речовини (380 мг). Приблизно четверту частину речовини очищали за допомогою ауторпер ВЕРХ, а частину, що залишилася, кристалізували із суміші MeOH/DMCO (1:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (125 мг, 31%).

PX/MS: m/z 442 $[\text{MH}]^+$, RT 3,0 хв.

^1H ЯМР ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 0,89 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,30 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 2,07 (m, 2H), 3,90 (m, 6H), 4,13 (t, 2H, $J=7$ Гц), 7,24 (m, 5H), 8,36 (1H, s), 14,5 (brs, 1H).

б) 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(фенілметил)-1Н-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл}-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

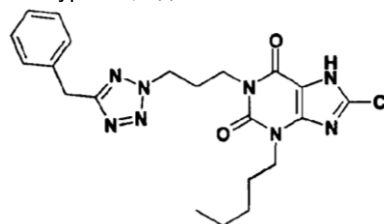


Розчин 3-(фенілметил)-1Н-1,2,4-триазолу (2,1 г, 13,2 ммоль) в MeOH (40 мл) обробляли 0,5М NaOMe в MeOH (29 мл), потім 1,3-дибромпропаном (1,7 мл). Після перемішування протягом 5 годин при 50°C суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували з одержанням маслянистого залишку (1,0 г). До нього додавали 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (917 мг, 3,2 ммоль) і

Cs_2CO_3 (1,2 г, 3,6 ммоль). Додавали ДМФ (15 мл), і суміш перемішували при 50°C протягом 20 годин, потім розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. Отриману олію (1,52 г) поміщали на колонку з SPE силікагелем (50 г), елюючи сумішшю $\text{EtOAc}/\text{циклогексан}$. Одержували два ізомерних продукти триазолу у вигляді суміші 2:1, замість зазначеної в заголовку сполуки, у вигляді жовтої пастоподібної речовини (697 мг, 67%, виходячи зі співвідношення присутніх ізомерів).

PX/MS: m/z 482 $[\text{MH}]^+$, RT 3,3 хв.

Приклад 17: 8-хлор-3-пентил-1-(3-[5-(фенілметил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

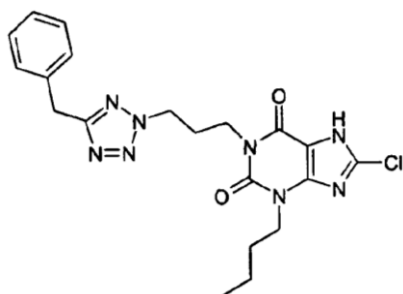


Розчин 5-бензил-1Н-тетразолу (1,0 г, 6,24 ммоль) в MeOH (5 мл) обробляли 1-хлор-3-йодпропаном (1,0 мл, 9,36 ммоль) і розчином 0,5М NaOMe в MeOH (4,7 мл, 9,36 ммоль). Реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 18 годин, потім розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували ще раз EtOAc . Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували з одержанням жовтої твердої речовини (796 мг). 700 мг цієї речовини піддавали взаємодії з 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діоном (732 мг, 2,47 ммоль) і Cs_2CO_3 (967 мг, 3,0 ммоль) в ДМФ (20 мл) при 75°C протягом 24 годин. Реакційну суміш залишали проохолоджуватися до кімнатної температури, і суміш дегазували із застосуванням вакууму, і потім подавали азот. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (428 мг, 0,37 ммоль), і суміш повторно дегазували. Додавали морфолін (2,1 мл, 24,7 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 3 годин, потім розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, і водний шар екстрагували повторно. Об'єднані екстракти концентрували з одержанням залишку жовтого кольору. Додавали MeOH , і потім продукт поміщали на амінопропіловий SPE, елюючи сумішшю 2-3% AcOH/MeOH . Отримані фракції поєднували і концентрували, потім очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (35 мг, 3%).

PX/MS: m/z 457 $[\text{MH}]^+$, RT 3,5 хвилини.

^1H ЯМР; ($\text{DMCO}-d_6$) δ : 0,85 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,21-1,34 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,88 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,97 (t, 2H, $J=7$ Гц), 4,17 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, $J=7$ Гц), 7,20-7,32 (m, 5H), 14,5 (br s, 1H).

Приклад 18: 3-бутил-8-хлор-1-(3-[5-(фенілметил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



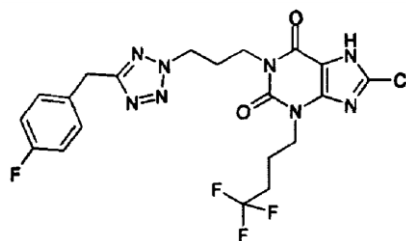
Розчин 5-бензил-1H-тетразолу (1,8 г, 11,2 ммоль) в MeOH (30 мл) обробляли 1,3-дибромпропаном (5,7 мл, 56,2 ммоль) і 0,5M NaOMe в MeOH (31,5 мл), потім перемішували при 40°C в атмосфері азоту протягом 60 годин. Суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Часткове очищення за допомогою SPE (20 г оксид кремнію, суміш циклогексан/EtOAc) і устаткування Compañon™ (оксид кремнію SPE, суміш циклогексан/EtOAc) давало олію (1,98 г, 62% суміш ізомерів, 2:1 замість 2-(3-бромпропіл)-5-(фенілметил)-2H-тетразолу), що використовували сирим на наступній стадії. Суміш 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (1,74 г, 6,1 ммоль), сирого 2-(3-бромпропіл)-5-(фенілметил)-2H-тетразолу (1,9 г, 6,8 ммоль), Cs_2CO_3 (2,2 г, 6,8 ммоль) і DMF (60 мл) перемішували при 45°C в атмосфері азоту протягом 24 годин. Суміш дегазували із застосуванням вакууму і потім подавали азот. Додавали $Pd(PPh_3)_4$ (705 мг, 0,61 ммоль) і суміш дегазували повторно. Додавали морфолін (5,4 мл, 61,4 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 4 годин, і потім розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували з одержанням залишку жовтого кольору. Додавали MeOH, і потім продукт поміщали на амінопропілову колонку, елюючи сумішшю 2% $AcOH/MeOH$. Продукт додатково очищали за допомогою устаткування Compañon™, використовуючи суміші EtOAc/циклогексан. Отриману тверду речовину перемішували в киплячому Et_2O , і після охолодження до кімнатної температури фільтрували. Зазначену в заголовку сполуку збирали у вигляді білої твердої речовини (1,01 г, 37%) і сушили при 50°C у вакуумі.

PX/MS: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,3 хв.

1H ЯМР ($DMCO-d_6$) δ : 0,89 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 3,89 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,97 (t, 2H, $J=7$ Гц), 4,17 (s, 2H), 4,67 (t, 2H, $J=7$ Гц), 7,20-7,32 (m, 5H), 14,5 (brs, 1H).

Приклад 19: 8-хлор-1-(3-(5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл)пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-1-(3-(5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл)пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

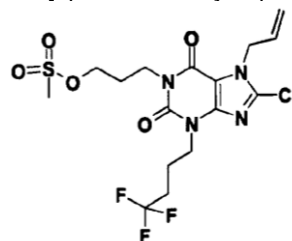


5-[(4-Фторфеніл)метил]-1H-тетразол (75 мг, 0,4 ммоль) обробляли карбонатом калію (100 мг, 0,7 ммоль) і DMF (3 мл). Суміш обробляли розчином 3-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]пропіл метансульфонату (100 мг, 0,2 ммоль) в DMF (0,5 мл). Суміш перемішували і нагрівали при 60°C протягом 3 годин, потім охолоджували й упарювали. Залишок розподіляли між хлороформом (4 мл) і водою (2 cm^3). До кожного додавали 1 cm^3 насиченого водного бікарбонату натрію (3 мл). Суміш розділяли, і органічну фазу упарювали. Залишок розчиняли в безводному ТГФ (3 мл), і суміш дегазували з обережним застосуванням вакууму і наступною подачею азоту до суміші. Суміш обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (10 мг, 0,008 ммоль) і морфоліном (0,2 мл, 2,3 ммоль), і потім перемішували в атмосфері азоту протягом 2 годин. Суміш упарювали, і розподіляли між хлороформом (4 мл) і насиченим водним хлоридом амонію (3 мл). Суміш розділяли, і водну фазу повторно екстрагували хлороформом. Органічну фазу упарювали, і залишок розчиняли в MeOH (3 мл). Розчин поміщали на верхівку 2-х г амінопропілового SPE і промивали MeOH (15 мл). Бажаний продукт елювали з картриджа 3% об'єм/об'єм розчином $AcOH$ в MeOH (20 мл). Продукт, що містить фракції, поєднували й упарювали, і залишок піддавали очищенню за допомогою колоночної флеш-хроматографії (градієнт елювання від 10:1 циклогексан/EtOAc до EtOAc). Фракції, що містять продукт, поєднували й упарювали з виходом продукту у вигляді безбарвної олії. Розтирання з мінімальною кількістю діетилового ефіру дозволяло отвердити продукт, і його ретельно висушували з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (18,7 мг, 18%).

PX/MS: m/z 515 $[MH]^+$, RT 3,31хв.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ : 2,06 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,17 (m, 4H), 4,24 (t, 2H, $J=7,0$ Гц), 4,70 (t, 2H, $J=7,2$ Гц), 6,96 (m, 2H), 7,25 (m, 2H).

б) 3-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]пропіл метансульфонат



Розчин 8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (0,82 г, 2,1 ммоль) в DCM (20

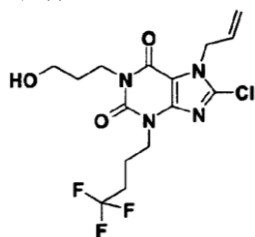
мл) обробляли триетиламіном (0,42 мл, 3,1 ммоль) і ангідридом метансульфонової кислоти (0,40 г, 2,3 ммоль).

Через 1 годину суміш обробляли насиченим водним розчином бікарбонату натрію (20 мл).

Суміш розділяли, і органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували й упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,91 г), що використовували без додаткового очищення.

PX/MS: m/z 473 $[\text{MH}]^+$, RT 3,17 хв.

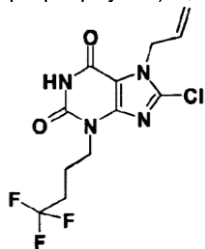
с) 8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (1,0 г, 3,0 ммоль) в ДМФ (15 мл) обробляли карбонатом натрію (1,16 г, 3,6 ммоль) і 3-бром-1-пропанолом (0,3 мл, 3,3 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 4 годин, і потім охолоджували й упарювали. Залишок розподіляли між EtOAc (50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували й упарювали. Продукт очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт елюювання від циклогексану до EtOAc. Фракції, що містять продукт, поєднували й упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (0,82 г, 75%).

PX/MS: m/z 395 $[\text{MH}]^+$, RT 2,90 хв.

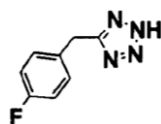
d) 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (2,0 г, 8,8 ммоль) в ДМФ (20 мл) обробляли карбонатом натрію (1,15 г, 10,8 ммоль) і 4-бром-1,1,1-трифторбутаном (1,86 г, 9,7 ммоль). Суміш перемішували при 50°C протягом 18 годин, потім охолоджували й упарювали. Залишок розподіляли між EtOAc (100 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл). Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в суміші діетилового ефіру і циклогексану, потім продукт відфільтровували і сушили з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,18 г, 40%).

PX/MS: m/z 337 $[\text{MH}]^+$, RT 2,83 хв.

е) 5-[(4-Фторфеніл)метил]-1H-тетразол



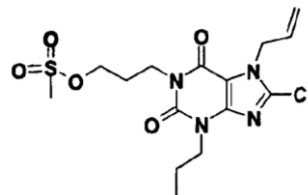
Суміш хлориду триетил амонію (4,14 г, 30 ммоль) і азиду натрію (1,95 г, 30 ммоль) обробляли розчином (4-фторфеніл)ацетонітрилу (1,35 г, 10 ммоль) в толуолі (14 мл), і суміш перемішували і нагрівали при 100°C протягом 5 годин. Охолоджену суміш обробляли водою (10 мл), і суміш розділяли. Водну фазу перемішували і додавали по краплинах концентровану соляну кислоту до осадження продукту з розчину. Охолоджений продукт відфільтровували, промивали водою і сушили з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,27 г, 72%).

PX/MS: m/z 179 $[\text{MH}]^+$, RT 2,24 хв.

Сполуки, зазначені в таблиці 3, одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 19: 8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон, з відповідним метансульфонатом і тетразолом. MDAP використовували для додаткового очищення цих сполук, недостатньо очищених після звичайної фазової хроматографії.

Проміжні сполуки метансульфонатів та їхні вихідні спирти одержували у відповідності з такими способами:

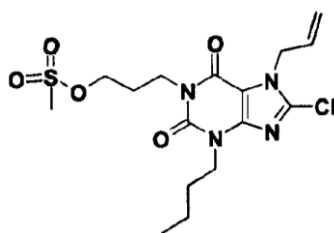
3-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]пропіл метансульфонат



Розчин 8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (1,99 г, 6,1 ммоль) в DCM (50 мл) обробляли триетиламіном (1,2 мл, 8,6 ммоль) і ангідридом метансульфонової кислоти (1,2 г, 6,9 ммоль). Через 1,5 години суміш обробляли водою (50 мл). Суміш розділяли, і водну фазу екстрагували DCM (25 мл), об'єднані органічні фази сушили (MgSO_4), фільтрували й упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої олії (2,38 г), що використовували без додаткового очищення.

PX/MS: m/z 405 $[\text{MH}]^+$, RT 2,93 хв.

3-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]пропіл метансульфонат

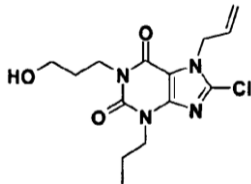


Одержували у відповідності зі способом, використаним для 3-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-

іл)-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пропіл метансульфонату, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої олії (2,44 г).

PX/МС: m/z 419 $[M]^+$, RT 3,14 хв.

8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

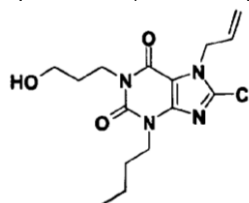


Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (3,0 г, 11,1 ммоль) в ДМФ (20 мл) обробляли карбонатом натрію (3,7 г, 11,4 ммоль) і 3-бром-1-пропанолом (1,6 г, 11,5 ммоль). Суміш нагрівали при 60°C протягом 4 годин і потім охолоджували й упарювали. Залишок розподіляли між EtOAc (60 мл) і насиченим водним розчином бікарбонату натрію (50 мл). Водну фазу екстрагували EtOAc (60 мл), об'єднані органічні фази сушили ($MgSO_4$), фільтрували й упарювали. Продукт очищали, використовуючи устатку-

вання Companion™ і градієнт елювання від циклогексану до EtOAc. Продукт, що містить фракції, поєднували й упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (2,6 г).

PX/МС: m/z 327 $[M]^+$, RT 2,62 хв.

3-бутил-8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

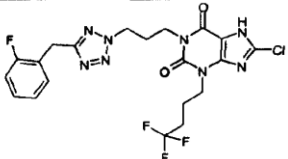
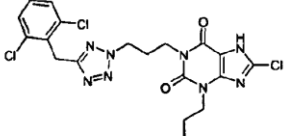
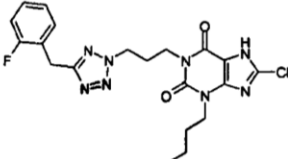
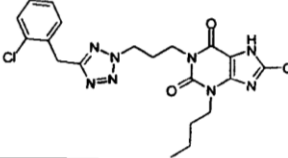
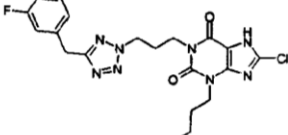
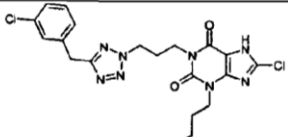
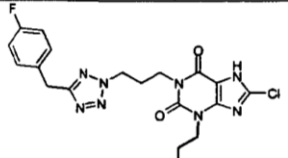
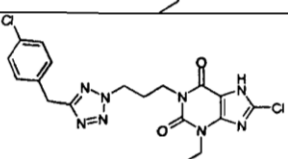
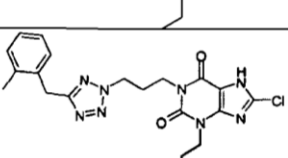
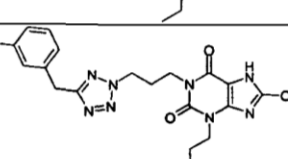
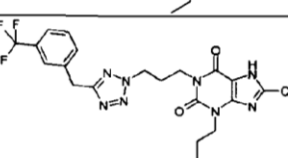


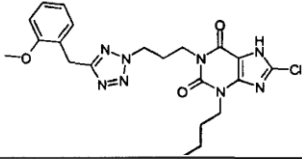
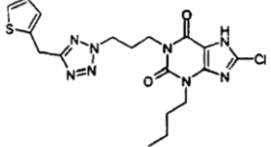
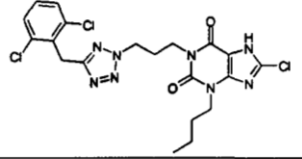
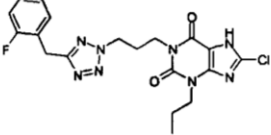
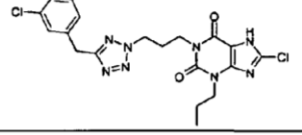
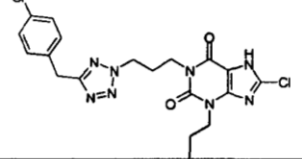
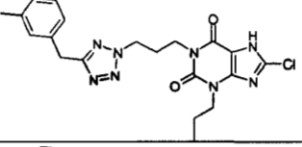
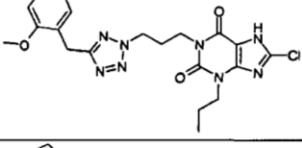
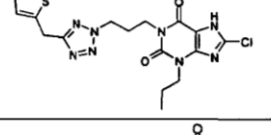
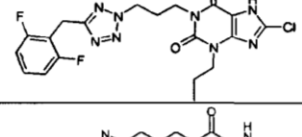
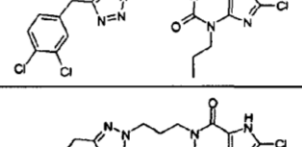
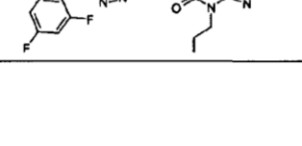
Одержували у відповідності зі способом, використовуваним для 8-хлор-1-(3-гідроксипропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії (2,3 г).

PX/МС: m/z 341 $[M]^+$, RT 2,85 хвилин.

Таблиця 3

№	Структура	Назва	Вихід	PX/МС:
20		8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	12,4 мг (14%)	m/z 447 $[M]^+$ RT 3,14 хв
21		8-хлор-3-пропіл-1-(3-{5-[(3-(трифторметил)-феніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	8,0 мг (8%)	m/z 497 $[M]^+$ RT 3,36 хв
22		8-хлор-3-(4,4,4-трифторбутил)-1-(3-{5-[(3-(трифторметил)-феніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,0 мг (19%)	m/z 565 $[M]^+$ RT 3,34 хв
23		8-хлор-3-(4,4,4-трифторбутил)-1-(3-{5-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,0 мг (15%)	m/z 551 $[M]^+$ RT 3,27 хв
24		8-хлор-1-(3-{5-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,1 мг (18%)	m/z 533 $[M]^+$ RT 3,36 хв
25		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2фтор-5-(трифторметил)феніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23,9 мг (23%)	m/z 529 $[M]^+$ RT 3,50 хв

26		8-хлор-1-(3-{5-[(2-фторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,8 мг (19%)	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
27		8-хлор-1-(3-{5-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	50,7 мг (51%)	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
28		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-фторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	46,4 мг (48%)	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
29		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлорфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25,4 мг (27%)	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
30		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-фторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	36,8 мг (40%)	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
31		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-хлорфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	38,5 мг (40%)	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,45 хв
32		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	31,6 мг (34%)	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
33		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-хлорфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	33,1 мг (35%)	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
34		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-метилфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	39,5 мг (43%)	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,37 хв
35		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-метилфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	36,5 мг (40%)	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
36		3-бутил-8-хлор-1-[3-{5-[(3-(трифторметил)-феніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	43,7 мг (43%)	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,50 хв

37		3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-((2-(метилокси)феніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	28,6 мг (30%)	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,29 хв
38		3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-(2-тієнілметил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	33,4 мг (37%)	m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,20 хв
39		3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-((2,6-дихлорфеніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	36,4 мг (36%)	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,49 хв
40		8-хлор-1-{3-[5-((2-фторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,6 мг (6%)	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
41		8-хлор-1-{3-[5-((3-хлорфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,9 мг (6%)	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,29 хв
42		8-хлор-1-{3-[5-((4-хлорфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	14,9 мг (16%)	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,30 хв
43		8-хлор-1-{3-[5-((3-метилфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,5 мг (20%)	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
44		8-хлор-1-{3-[5-((2-(метилокси)феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	14,5 мг (16%)	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,12 хв
45		8-хлор-3-пропіл-1-{3-[5-(2-тієнілметил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,0 мг (20%)	m/z 435 [MH] ⁺ RT 3,02 хв
46		8-хлор-1-{3-[5-((2,6-дифторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,4 мг (20%)	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,11 хв
47		8-хлор-1-{3-[5-((3,4-дихлорфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,4 мг (20%)	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,44 хв
48		8-хлор-1-{3-[5-((2,4-дифторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,1 мг (21%)	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,16 хв

49		8-хлор-1-(3-{5-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,5 мг (23%)	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,19 хв
50		8-хлор-1-(3-{5-[(2,5-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	8,5 мг (9%)	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,14 хв
51		8-хлор-3-пропіл-1-(3-{5-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,4 мг (18%)	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,09 хв
52		8-хлор-1-[3-(5-{[2-фтор-6-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	22,3 мг (22%)	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,28 хв
53		8-хлор-1-[3-(5-{[4-фтор-3-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,2 мг (17%)	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,30 хв
54		8-хлор-1-[3-(5-{[2-фтор-5-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,2 мг (18%)	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,34 хв
55		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2,6-дифторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,2 мг (19%)	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,29 хв
56		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3,4-дихлорфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	20,1 мг (20%)	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,58 хв
57		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,3 мг (20%)	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
58		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлор-6-фторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,9 мг (19%)	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
59		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3,4-дифторфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,7 мг (23%)	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,33 хв

60		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2-(трифторметил)-феніл)метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	18,1 мг (18%)	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,32 хв
61		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2,5-дифторфеніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	24,0 мг (25%)	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
62		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((3,5-дифторфеніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	15,9 мг (17%)	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,38 хв
63		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2-((трифторметил)-окси)феніл)метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	32,8 мг (31%)	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
64		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2,4,6-трифторфеніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	20,7 мг (21%)	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
65		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2-фтор-6-(трифторметил)феніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	23,9 мг (23%)	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,44 хв
66		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((4-фтор-3-(трифторметил)феніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	13,9 мг (13%)	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,53 хв
67		3-бутил-8-хлор-1-([3-(5-((2,4-дихлорфеніл)-метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	17,5 мг (17%)	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,63 хв

Дані ЯМР для обраних прикладів з таблиці 3:

Приклад 20: 8-хлор-1-([3-(5-((4-фторфеніл)метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,99 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,80 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,18 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=7 Гц), 4,70 (t, 2H, J=7,5 Гц), 6,96 (m, 2H), 7,26 (m, 2H), 13,15 (br s, 1H).

Приклад 23: 8-хлор-3-(4,4,4-трифторбутил)-1-([3-(5-((2,4,6-трифторфеніл)метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 2,07 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,18 (t, 2H, J=7,1 Гц), 4,20 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=6,8 Гц), 4,68 (t, 2H, J=7,3 Гц), 6,67 (t, 2H, J=8,1 Гц), 13,04 (brs, 1H).

Приклад 24: ¹H ЯМР (CDCl₃): 2,03-2,10 (m, 2H), 2,16-2,28 (m, 2H), 2,43-2,50 (m, 2H), 4,16-4,19 (m,

2H), 4,17 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,1 Гц), 4,71 (t, 2H, J=7,1 Гц), 7,00-7,13 (m, 3H), 13,06 (bs, 1H).

Приклад 27: ¹H ЯМР (CDCl₃): 0,99 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,76-1,86 (m, 2H), 2,40-2,47 (m, 2H), 4,054,09 (m, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 4,54 (s, 2H), 4,65-4,69 (m, 2H), 7,14-7,18 (m, 1H), 7,31-7,33, (m, 2H), 13,18 (bs, 1H).

Приклад 28: ¹H ЯМР (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,36-1,46 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 4,68-4,71 (m, 2H), 7,02-7,09 (m, 2H), 7,20-7,26 (m, 2H), 13,14 (bs, 1H).

Приклад 29: ¹H ЯМР (CDCl₃): 0,97 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,09 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,26 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,34 (s, 2H), 4,70 (t, 2H, J=7,3 Гц), 7,18-7,21 (m, 2H),

7,25-7,27, (m, 1H), 7,35-7,37, (m, 1H), 13,34 (bs, 1H).

Приклад 30: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (t, 3H, J=7 Гц), 1,40 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,21 (s, 2H), 4,26 (t, 2H, J=6,5 Гц), 4,70 (t, 2H, J=7,5 Гц), 6,90 (m, 1H), 6,99 (m, 1H), 7,07 (m, 1H), 7,25 (m, 1H), 13,25 (bs, 1H).

Приклад 31: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,38-1,48 (m, 2H), 1,73-1,81 (m, 2H), 2,44-2,51 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,70 (t, 2H, J=7,3 Гц), 6,95-7,00 (m, 2H), 7,26-7,30 (m, 2H), 13,35 (bs, 1H).

Приклад 32: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-фторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7 Гц), 1,43 (m, 2H), 1,77 (m, 2H), 2,48 (m, 2H), 4,12 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,20 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=7 Гц), 4,72 (t, 2H, J=7,5 Гц), 6,98 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 13,35 (br s, 1H).

Приклад 33: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-хлорфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 1,02 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,45 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 4,14 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,22 (s, 2H), 4,29 (t, 2H, J=7 Гц), 4,75 (t, 2H, J=7,5 Гц), 7,27 (s, 4H), 13,35 (br s, 1H).

Приклад 48: 8-хлор-1-(3-{5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,80 (m, 2H), 2,45 (m, 2H), 4,06 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=7 Гц), 4,70 (t, 2H, J=7,5 Гц), 6,80 (m, 2H), 7,23 (m, 1H).

Приклад 51: 8-хлор-3-пропіл-1-(3-{5-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,80 (m, 2H), 1,98 (m, 2H), 2,01 (m, 2H), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=6,5 Гц), 4,67 (t, 2H, J=7,3 Гц), 6,68 (t, 2H, J=8,1 Гц).

Приклад 52: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,76-1,85 (m, 2H), 2,39-2,46 (m, 2H), 4,054,08 (m, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,1 Гц), 4,39 (s, 2H), 4,64 (t, 2H, J=7,1 Гц), 7,29-7,32 (m, 1H), 7,38-7,44, (m, 1H), 7,49-7,51, (m, 1H), 13,17 (bs, 1H).

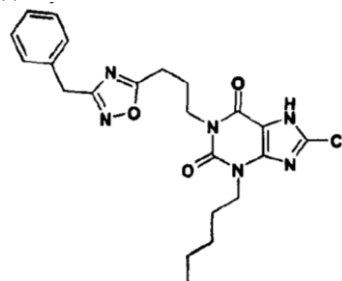
Приклад 59: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,99 (t, 3H, J=7,6 Гц), 1,36-1,45 (m, 2H), 1,71-1,79 (m, 2H), 2,42-2,49 (m, 2H), 4,09 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,17 (s, 2H), 4,24 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,71 (t, 2H, J=7,3 Гц), 7,00-7,14 (m, 3H), 13,07 (bs, 1H).

Приклад 61: ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (t, 3H, J=7,2 Гц), 1,32-1,47 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,40-2,51 (m, 2H), 4,06-4,12 (m, 2H), 4,22 (s, 2H), 4,22-4,27 (m, 2H), 4,67-4,73 (m, 2H), 6,84-7,04 (m, 3H), 13,05 (bs, 1H).

Приклад 64: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-2H-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон; ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,97 (t, 3H, J=7,3 Гц), 1,41 (m, 2H), 1,75 (m, 2H), 2,44 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,20 (s, 2H), 4,25 (t, 2H, J=6,5 Гц), 4,67 (t, 2H, J=7,4 Гц), 6,67 (t, 2H, J=8,0 Гц), 13,25 (bs, 1H).

Приклад 68: 8-хлор-3-пентил-1-(3-{3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-3-пентил-1-(3-{3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

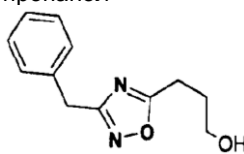


Розчин 3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-пропанолу (88 мг, 0,4 ммоль) в ТГФ (4 мл) обробляли 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діоном (100 мг, 0,34 ммоль) і PPh_3 (115 мг, 0,44 ммоль) в атмосфері азоту. Додавали одну порцію DBAD (101 мг, 0,44 ммоль), і реакційну суміш залишали взаємодіяти 5 годин. Суміш дегазували із застосуванням вакууму, і потім подавали азот. Додавали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (39 мг, 0,034 ммоль), і суміш дегазували повторно. Додавали морфолін (294 мкл, 3,4 ммоль), і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 3 годин. Суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. Після очищення за допомогою МДАР (64 мг, 42%) одержували зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини.

PX/MS: m/z 457 $[\text{MH}]^+$, RT 3,4 хв.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,85 (t, 3H, J=7 Гц), 1,22-1,34 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J=7 Гц), 3,88 (t, 2H, J=7 Гц), 3,95-4,00 (m, 4H), 7,22-7,33 (m, 5H), 14,5 (bs, 1H).

б) 3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-пропанол

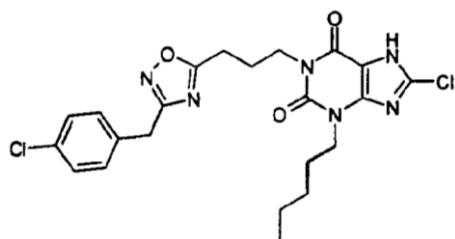


Суміш γ -бутиролактону (223 мкл, 2,9 ммоль), бензамідин оксиму (480 мг, 3,2 ммоль), 21% розчину NaOEt у EtOH (1,3 мл) і EtOH (3 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. Зазначений у заголовку продукт очищали над оксидом кремнію, використовуючи устаткування Compañon™ з одержанням ясно-жовтої олії (143 мг, 23%).

PX/MS: m/z 219 $[\text{MH}]^+$, RT 2,4 хв.

Приклад 69: 8-хлор-1-(3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

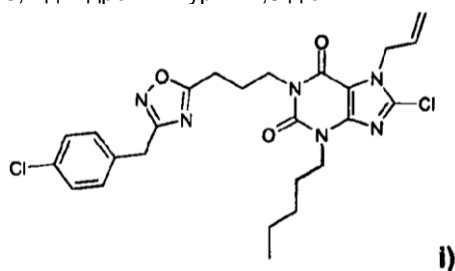
а) 8-хлор-1-(3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 8-хлор-1-(3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,18 г, 0,34 ммоль) в ДМФ (5 мл) дегазували послідовним вакуумуванням посудини і закачуванням азоту (×3), і додавали морфолін (0,5 мл, 5,8 ммоль) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (80 мг, 0,068 ммоль). Розчин перемішували протягом 72 годин, потім концентрували, і залишки поміщали на амінопропіловий SPE (10 г) з MeOH. Елюювання MeOH, а потім сумішшю 5% AcOH/MeOH давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді ясно-жовтої твердої речовини, що промивали ефіром з виходом білої твердої речовини (0,053 г, 32%).

PX/MS: m/z 491 $[\text{MH}]^+$, RT 3,69 хв

б) 8-хлор-1-(3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



і) Суміш γ -бутиролактону (8 мл, 104 ммоль), 4-хлорбензамідин оксиму (3,0 г, 16,25 ммоль), 30% розчину NaOMe в MeOH (5 мл) і MeOH (80 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 30 годин, охолоджували і концентрували. Залишки очищали за допомогою флеш-хроматографії над оксидом кремнію, елюючи сумішшю DCM/EtOH 0,88 водний розчин аміаку (200:8:1) з одержанням олії жовтого кольору (13 г). Цю речовину розчиняли в DCM (150 мл) і промивали 2М гідроксидом натрію (100 мл), і органічні речовини відокремлювали, сушили і концентрували з виходом 3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}-1-пропанолу у вигляді в'язкої олії (3,95 г, 96%), яку використовували в наступній стадії.

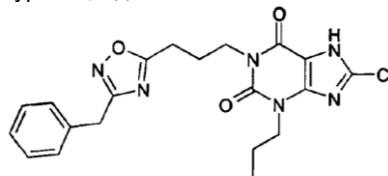
ii) До розчину 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,10 г, 0,34 ммоль), 3-{3-[(4-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}-1-пропанолу (0,086 г, 0,34 ммоль) і трифенілфосфіну (0,186 г, 0,69 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали дибензилазодикарбоксилат (0,204 г, 0,68 ммоль) і розчин перемішували протягом 18 годин. Потім розчин концентрували, і залишки хроматографували над оксидом кремнію (20 г, SPE), елюючи спочатку DCM, потім сумішами $\text{DCM/Et}_2\text{O}$ з виходом зазначеної в заголовку сполуки з домішкою побічних продуктів дибензилазодикарбоксилату (0,18 г). Речовину використовували

ли в сирому вигляді на стадії видалення захисної групи.

PX/MS: m/z 531 $[\text{MH}]^+$, RT 3,83 хв.

Приклад 70: 8-хлор-1-{3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-1-{3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

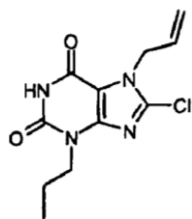


Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (200 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (4 мл) обробляли 3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-пропанолом (195 мг, 0,89 ммоль) і PPh_3 (254 мг, 0,96 ммоль). Додавали одною порцією DBAD (223 мг, 0,96 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. Сирий продукт очищали на SPE колонці із силікагелем, використовуючи градієнтну суміш 0-70% циклогексан/EtOAc. Отримані фракції поєднували, концентрували і додатково очищали за допомогою SPE з оксидом кремнію на колонці, використовуючи градієнтну суміш 0-60% циклогексан/EtOAc. Отримані фракції поєднували і концентрували, потім розчиняли в безводному ТГФ (4 мл). Розчин дегазували у високому вакуумі, потім додавали $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (86 мг, 0,074 ммоль) і морфолін (644 мкл, 7,4 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 дня. Суміш розподіляли між EtOAc і HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували у високому вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для поміщення сполуки на колонку і наступне промивання домішок градієнтною сумішшю 2-4% AcOH/MeOH для елювання продукту. Отримані фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (74 мг, 23%).

PX/MS: m/z 429 $[\text{MH}]^+$, RT 3,14 хв.

^1H ЯМР; (DMCO-d_6) δ : 0,87 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,65 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,86 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,97 (s, t накладення, 4H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

б) 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

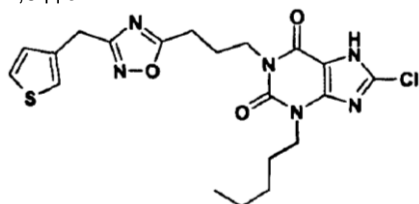


Суміш 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (1,5 г, 6,6 ммоль), 1-йодпропану (1,2 г, 6,9 ммоль) і карбонату натрію (0,9 г, 8,5 ммоль) в ДМФ (40 мл) нагрівали при 50°C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок обробляли водою (60 мл) і екстрагували EtOAc (3 × 80 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (MgSO₄), фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в суміші ефір/циклогексан, тверду речовину відфільтровували і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (0,82 г, 46%).

PX/MS: m/z 269 [M]⁺.

Приклад 71: 8-хлор-3-пентил-1-(3-[3-(3-тієнілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

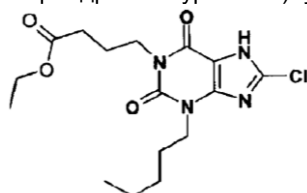
а) 8-хлор-3-пентил-1-(3-[3-(3-тієнілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Суміш етил 4-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноату (70 мг, 0,19 ммоль), N-гідрокси-2-(3-тієнілетанімідаміду (36 мг, 0,23 ммоль), 21% розчину NaOEt в EtOH (78 мкл, 0,21 ммоль) і EtOH (1,5 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, і водний шар знову екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку сушили виморожуванням з 1,4-діоксану з одержанням білої твердої речовини (27 мг, 31%).

PX/MS: m/z 463 [M]⁺, RT 3,4 хв.

б) Етил 4-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат



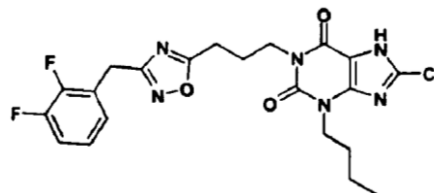
Розчин 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (3,0 г, 10,1 ммоль) в безводному ДМФ (35 мл) обробляли Cs₂CO₃ (3,6 г, 11,1 ммоль) і етил 4-бромбутиратом (1,6 мл, 11,1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім дегазували в слабкому вакуумі, потім подавали азот. Процедуру

повторювали двічі. Додавали Pd(PPh₃)₄ (1,17 г, 1,0 ммоль), і суміш повторно дегазували. Додавали морфолін (8,8 мл, 101 ммоль), і залишали перемішуватися протягом 3 годин при кімнатній температурі. Суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували з одержанням жовтої твердої речовини (5,16 г). Залишок поміщали в MeOH і розділяли на дві рівні частини, і потім кожну поміщали на амінопропіловий SPE (20 г), елюючи MeOH, потім сумішшю 5% AcOH/MeOH. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини майже білого кольору (3,01 г, 80%).

PX/MS: m/z 371 [M]⁺, RT 3,2 хв.

Приклад 72: 3-бутил-8-хлор-1-(3-[3-(2,3-дифторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 3-бутил-8-хлор-1-(3-[3-(2,3-дифторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



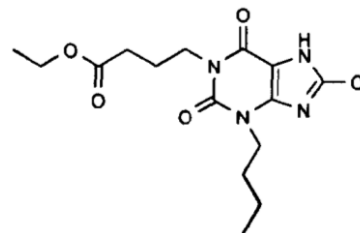
2,3-дифторфенілацетонітрил (23 мг, 0,15 ммоль) розчиняли в EtOH (1 мл). Додавали гідроксисиламін гідрохлорид (14 мг, 0,20 ммоль), потім воду (0,5 мл) і карбонат калію (41 мг, 0,3 ммоль). Суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом ночі, і потім охолоджували і розподіляли між EtOAc і насиченим сольовим розчином. Органічну фазу упарювали й отриманий у такий спосіб сирий амідоксим розчиняли в EtOH (1 мл). Додавали етил

4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат (43 мг, 0,12 ммоль) і 21% за масою етоксид натрію в етиловому спирті (0,067 мл, 0,18 ммоль), і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl, органічну фазу упарювали і продукт очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (13 мг).

PX/MS: m/z 479 [M]⁺, RT 3,52 хв.

¹H ЯМР (MeOH-d₆) δ: 0,96 (t, 3H, J=7 Гц), 1,34-1,45 (m, 2H), 1,65-1,75 (m, 2H), 2,13-2,22 (m, 2H), 2,97 (t, 2H, J=7 Гц), 4,00 (t, 2H, J=7 Гц), 4,05 (s, 2H), 4,12 (t, 2H, J=7 Гц), 7,03-7,25 (m, 3H).

б) Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат

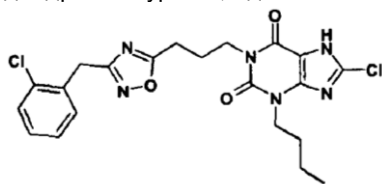


До 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (6,0 г, 21,24 ммоль) у сухому ДМФ (100 мл) додавали Cs_2CO_3 (7,62 г, 23,36 ммоль), потім етил 4-бромбутират (4,556 г, 23,36 ммоль). Суміш нагрівали при 55°C протягом 18 годин і залишали проохолоджуватися, потім повторно дегазували, створюючи вакуум, і повторно подавали азот. Додавали морфолін (14,9 г, 171 ммоль), потім тетрафенілфосфін(паладій)(0) (4,0 г, 3,46 ммоль), і суміш перемішували протягом 4 годин. Додавали EtOAc (300 мл) і 2М HCl (150 мл) і воду (100 мл), і органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (3×100 мл) і фільтрували. Фільтрат сушили (Mg-ЭСс) і упарювали. Сирий продукт (10 г) очищали за допомогою амінопропілового SPE (3×20 г), поміщеного в ТГФ/MeOH (1:1), промиваючи ТГФ/MeOH (1:1) і чистим MeOH, і елюючи продукт DCM/MeOH (1:1), що містить 5% доданий AcOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (5,08 г).

PX/MS: m/z 357 $[\text{MH}]^+$, RT 3,06 хв.

^1H ЯМР (d^4 MeOH) 0,96 (3H, t, $J=7$ Гц), 1,33-1,42 (2H, m), 1,64-1,74 (2H, m), 2,12-2,21 (2H, m), 2,95 (2H, t, $J=8$ Гц), 3,99 (2H, t, $J=7$ Гц), 4,03 (2H, s), 4,11 (2H, t, $J=7$ Гц), 7,03-7,21 (3H, m).

Приклад 73: 3-бутил-8-хлор-1-(3-[3-(2-хлорбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

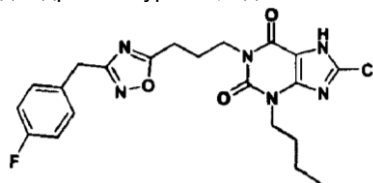


Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)буаноат (53 мг, 0,15 ммоль) і (1Z)-2-(2-хлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід (30 мг, 0,18 ммоль; запис 1, таблиця 7) нагрівали в EtOH (0,75 мл) з 21% етоксидом натрію в етиловому ефірі (0,083 мл, 0,22 ммоль) при 140°C протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl , і органічну фазу упарювали. Продукт очищали за допомогою MDAP з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (34,8 мг).

PX/MS: m/z 477 $[\text{MH}]^+$, RT 3,59 хвилин.

^1H ЯМР (d^6 DMSO) 0,89 (3H, t, $J=8$ Гц), 1,24-1,34 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,98-2,07 (2H, m), 2,92 (2H, t, $J=7$ Гц), 3,89 (2H, t, $J=7$ Гц), 3,98 (2H, t, $J=7$ Гц), 4,09 (2H, s), 7,28-7,48 (4H, m).

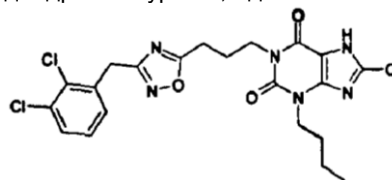
Приклад 74: 3-бутил-8-хлор-1-(3-[3-(4-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Виходячи з (1Z)-2-(4-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамиду (28 мг, 0,18 ммоль; запис 2, таблиця 7) зазначену в заголовку сполуку одержували аналогічним способом у вигляді твердої речовини (10,0 мг).

PX/MS: m/z 461 $[\text{MH}]^+$, RT 3,49 хвилин.

Приклад 75: 3-бутил-8-хлор-1-(3-[3-(2,3-дихлорбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



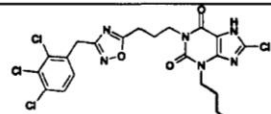
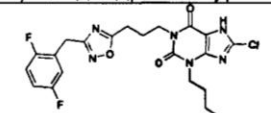
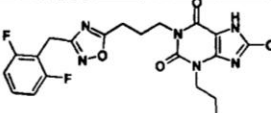
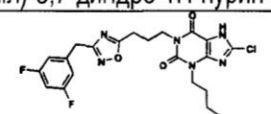
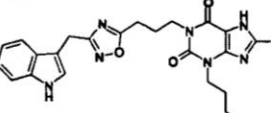
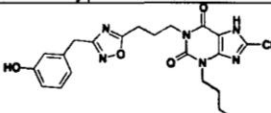
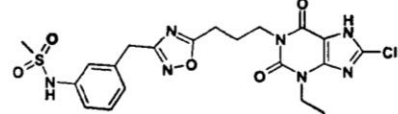
Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)буаноат (53 мг, 0,15 ммоль) і (1Z)-2-(2,3-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід (36 мг, 0,165 ммоль; запис 3, таблиця 7) і 21% етиловий розчин етоксиду натрію (0,083 мл, 0,22 ммоль) нагрівали разом у EtOH (0,75 мл) у мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl , органічну фазу відокремлювали, упарювали і продукт очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (42,1 мг).

PX/MS: m/z 511,513, 515 (ізотопи) $[\text{MH}]^+$, RT 3,66 хв.

Наступні сполуки (таблиця 4) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 75, використовуючи відповідний амідоксим (за винятком того, що в прикладі 87 (таблиця 4) перед екстрагуванням EtOAc у процесі обробки рН доводили до 5; і у випадку прикладу 88 (таблиця 4) сирий продукт перемішували протягом 18 годин з EtOH (1 мл) і 2М NaOH (0,5 мл), а в прикладі 89 (таблиця 4) перед повторною обробкою й очищенням за допомогою MDAP перемішували протягом 18 годин з EtOH (0,75 мл) і 2М NaOH (0,5 мл)).

Таблиця 4

Приклад	Структура	Амідоксим (див.таблицю 7)	Вага амідоксиму в мг	Вихід у мг	РХ/МС
76	<p>3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(3-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	4	28	32,4	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,41 хв
77	<p>3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(3,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5	31	28,3	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
78	<p>3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(3-хлор-2-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	6	33	32,3	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,55 хв
79	<p>1-{3-[3-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	10	32	30,5	m/z 487 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
80	<p>3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-[(2-хлор-5-фторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	19	33	26,2	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,47 хв
81	<p>3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(2-тієнілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	21	26	33,4	m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
82	<p>1-{3-[3-(1-бензофуран-3-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	22	31	27,3	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,47 хв

83	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((2,3,4-трихлорфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	15	42	29,8	m/z 545 [MH] ⁺ RT 3,79 хв
84	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((2,5-дифторфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	16	31	34,8	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
85	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((2,6-дифторфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	17	31	38,2	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
86	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((3,5-дифторфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	18	31	35,4	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,39 хв
87	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((1Н-індол-3-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	20	31	16,1	m/z 482 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
88	 <p>3-бутил-8-хлор-1-((3-((3-гідроксифеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	7	28	10	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,07 хв
89	 <p>N-((3-((5-((3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-пропіл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)феніл)метансульфонамід</p>	25	40	28,4	m/z 536 [MH] ⁺ RT 3,03 хв

Дані ЯМР для деяких прикладів з таблиці 4:

Приклад 76: 3-бутил-8-хлор-1-((3-((3-фторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 2,0-2,1 (m, 2H), 2,94 (t, 2H, J=7 Гц), 3,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,98 (t, 2H, J=7

Гц), 4,02 (s, 2H), 7,05-7,15 (m, 3H), 7,32-7,40 (m, 1H).

Приклад 77: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(3,4-дифторбензил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,89 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,25-1,34 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,99-2,07 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J=7 Гц), 3,89 (t, 2H, J=7 Гц), 3,98 (t, 2H, J=7 Гц), 4,02 (s, 2H), 7,10-7,15 (m, 1H), 7,32-7,39 (m, 2H), 14,45 (brs, 1H).

Приклад 79: 1-{3-[3-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,25-1,36 (m, 2H), 1,58-1,68 (m, 2H), 1,98-2,09 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J=7 Гц), 3,88-3,95 (m, 4H), 3,99 (t, 2H, J=7 Гц), 5,98 (s, 2H), 6,70-6,86 (m, 3H).

Приклад 87: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(1H-індол-3-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,89 (t, 3H, J=7 Гц), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,56-1,67 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,99 (t, 2H, J=7 Гц), 4,04 (s, 2H), 6,92-7,50 (m, 5H), 10,95 (s, 1H).

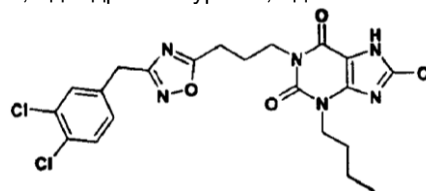
Приклад 88: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-[(3-гідроксифеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,96-2,07 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J=7 Гц), 3,86 (s, 2H), 3,89 (t, 2H, J=7 Гц), 3,99 (t, 2H, J=7 Гц), 6,58-6,68 (m, 3H), 7,08 (m, 1H), 9,40 (s, 1H).

Приклад 89: N-[3-({5-[3-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пропіл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}метил)феніл]метансульфонамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,89 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,24-1,34 (m, 2H), 1,56-1,65 (m, 2H), 1,97-2,06 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J=7,5 Гц), 2,97 (s, 3H), 3,90 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,96 (s, 2H), 3,97 (t, 2H, J=7 Гц), 6,96-6,99 (m, 1H), 7,06-7,13 (m, 2H), 7,26 (t, 1H, J=8 Гц), 9,75 (s, 1H), 14,45 (brs, 1H).

Приклад 90: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



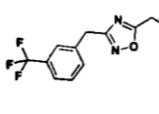
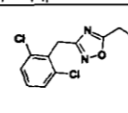
Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)бутаноат (71 мг, 0,2 ммоль),

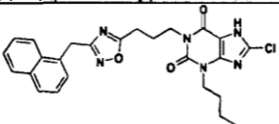
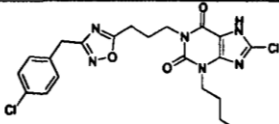
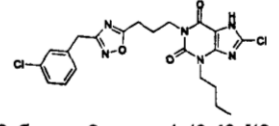
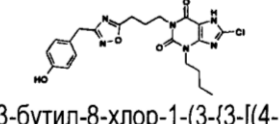
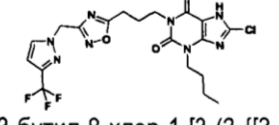
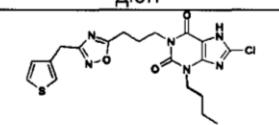
(1Z)-2-(3,4-дихлорфеніл)-N-гідроксietанімідамід (48 мг, 0,22 ммоль) і 21% за масою етоксиду натрію в етиловому спирті (0,111 мл, 0,3 ммоль) нагрівали разом у EtOH (1 мл) у мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl, органічну фазу відокремлювали й упарювали, і сирий продукт очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (48,8 мг).

PX/MS: m/z 511, 513 [MH]⁺, RT 3,65 хвилин.

Наступні сполуки (таблиця 5) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 90, використовуючи відповідний амідоксим (за винятком того, що в прикладі 91, для того, щоб амідоксими були гідрохлоридними солями, додавали 0,185 мл (0,5 ммоль) 21% етоксиду натрію).

Таблиця 5

Приклад	Структура	Амідоксим	Вага амідоксиму в мг	Вихід у мг	PX/MS
91	 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-[(3-(трифторметил)-феніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	Гідрохлорид (1Z)-N-гідрокси-2-[3-(трифторметил)феніл]-етанімідаміду	56	46,5	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,63 хв
92	 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-[(2,6-дихлорфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-2-(2,6-дихлорфеніл)-N-гідроксietанімідамід	48	53,8	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,64 хв

93	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((1-нафталінілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон)етанімідамід	(1Z)-N-гідрокси-2-(1-нафталініл)-етанімідамід	44	48,6	m/z 493 [MH] ⁺ RT 3,67 хв
94	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((4-хлорфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-2-(4-хлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	41	35,6	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,60 хв
95	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((3-хлорфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-2-(3-хлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	41	39,4	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,64 хв
96	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((4-гідроксифеніл)-метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-N-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-етанімідамід	36	53,5	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,08 хв
97	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-N-гідрокси-2-[3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]етанімідамід	46	58,1	m/z 501 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
98	 3-бутил-8-хлор-1-((3-((3-тієнілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	(1Z)-N-гідрокси-2-(3-тієніл)етанімідамід	34	32,6	m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,31 хв

Дані ЯМР для деяких прикладів з таблиці 5

Приклад 91: ¹H ЯМР (d⁶ ДМСО) 0,88 (3H, t, J=7 Гц), 1,24-1,33 (2H, m), 1,56-1,65 (2H, m), 1,98-2,06 (2H, m), 2,92 (2H, t, J=7 Гц), 3,89 (2H, t, J=7 Гц), 3,97 (2H, t, J 7 Гц), 4,14 (2H, s), 7,52-7,70 (4H, m).

Приклад 94: 3-бутил-8-хлор-1-((3-((4-хлорфеніл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,89 (t, 3H, J=7 Гц), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 1,97-2,09 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,88 (t, 2H, J=7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=7 Гц), 4,00 (s, 2H), 7,27-7,40 (m, 4H).

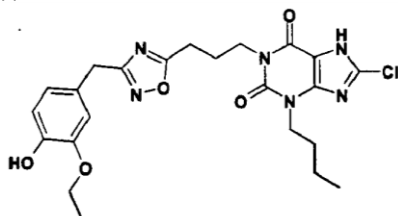
Приклад 96: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-[[4-гідроксифеніл]метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,23-1,37 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,96-2,08 (m, 2H), 2,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,82 (s, 2H), 3,90 (t, 2H, J=7 Гц), 3,98 (t, 2H, J=7 Гц), 6,68 (d, 2H, J=9 Гц), 7,04 (d, 2H, J=9 Гц), 9,32 (s, 1H).

Приклад 97: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-[[3-(трифторметил)-1Н-піразол-1-іл]метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,23-1,36 (m, 2H), 1,57-1,69 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 2,95 (t, 2H, J=7 Гц), 3,91 (t, 2H, J=7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=7 Гц), 5,62 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 8,10 (s, 1H).

Приклад 99: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-[[3-(етилокси)-4-гідроксифеніл]метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат (53 мг, 0,15 ммоль) і (^)-2-[3-(етилокси)-4-гідроксифеніл]-N-гідроксietанімідамід (35 мг, 0,165 ммоль; запис 11, таблиця 7) змішували в ЕтОН (0,75 мл). Додавали етоксид натрію в етиловому спирті (21% за масою, 0,083 мл, 0,22 ммоль), і суміш нагрівали в мікровильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Потім додавали додатково розчин NaOEt 0,055 мл (0,15 ммоль), і суміш нагрівали протягом ще 10 хвилин при 140°C. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl, і органічну фазу упарювали й очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (29,6 мг).

PX/MS: m/z 503 [MH]⁺, RT 3,15 хвилин.

Наступні сполуки (таблиця 6) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 99, використовуючи відповідний амідоксим (за винятком того, що в прикладі 100 (таблиця 6), сирий продукт після обробки перемішували з ЕтОН (1 мл) і 2M NaOH (0,5 мл) протягом ночі для гідролізу вихідного складного ефіру, що залишився, перед повторною обробкою HCl і очищенням з допомогою MDAP).

Таблиця 6

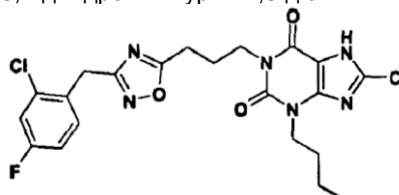
Приклад	Структура	Амідоксим (див.таблицю 7)	Вага амідоксиму в мг	Вихід у мг	PX/MS
100	<p>3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-[[4-гідрокси-3-(метилокси)феніл]метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	12	32	19,3	m/z 489 [MH] ⁺ RT 2,98 хв
101	<p>N-[3-((5-[3-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пропіл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)феніл]ацетамід</p>	14	34	23,6	m/z 500 [MH] ⁺ RT 2,94 хв

Дані ЯМР для обраних прикладів з таблиці 6

Приклад 101: N-[3-((5-[3-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пропіл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил)феніл]ацетамід

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,25-1,38 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 1,95-2,07 (m, 5H), 2,92 (t, 2H, J=7 Гц), 3,91 (t, 2H, J=7 Гц), 3,94 (s, 2H), 3,98 (m, 2H), 6,88-7,50 (m, 4H), 9,90 (s, 1H).

Приклад 102: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-[[2-хлор-4-фторфеніл]метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

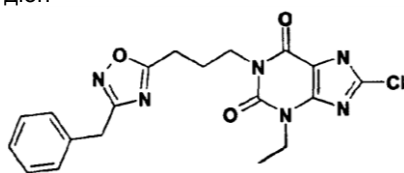


Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат (100 мг, 0,28 ммоль) і (1Z)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід (62,4 мг, 0,308 ммоль) і 21% за масою етоксид натрію в етиловому спирті (0,157 мл, 0,42 ммоль) нагрівали разом у мікрохвильовій печі в EtOH (1,5 мл) при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl. Органічну фазу упарювали й очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (73 мг).

PX/МС: m/z 495 [MH]⁺, RT 3,55 хвилин.

Приклад 103: 8-хлор-3-етил-1-(3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-3-етил-1-(3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

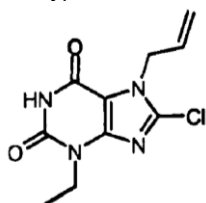


Розчин 8-хлор-3-етил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (150 мг, 0,59 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) обробляли 3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-1-пропанолом (154 мг, 0,71 ммоль) і трифенілфосфіном (200 мг, 0,76 ммоль). Додавали одною порцією DBAD (162 мг, 0,71 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш дегазували у високому вакуумі, потім додавали Pd(PPh₃)₄ (68 мг, 0,059 ммоль) і морфолін (515 мкл, 5,9 ммоль). Суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували у високому вакуумі. Сиру речовину очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і промивання домішок, потім сумішшю 2% AcOH/MeOH для елюювання сполуки. УФ активні фракції поєднували і концентрували у високому вакуумі. Продукт додатково очищали MDAP. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (61 мг, 25%).

PX/МС: m/z 415 [MH]⁺, RT 3,01хв.

¹H ЯМР; (DMCO-d₆) δ: 1,19 (t, 3H, J=7 Гц), 2,93 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,96 (m, 6H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

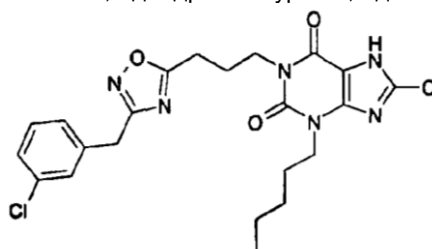
б) 8-хлор-3-етил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (10 г, 0,044 моль) у безводному ДМФ (100 мл) обробляли йодетаном (5,4 мл, 0,068 моль) і Na₂CO₃ (4,9 г, 0,046 моль). Реакційну суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 2 днів. Додавали йодетан (0,35 мл, 0,0044 моль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 1 дня. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl. Органічний шар відокремлювали, промивали послідовно насиченим розчином сульфату натрію і насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Сиру тверду речовину промивали Et₂O з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (8,37 г, 75%).

PX/МС: m/z 255 [MH]⁺, RT 2,35 хвилин.

Приклад 104: 8-хлор-1-(3-(3-[(3-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

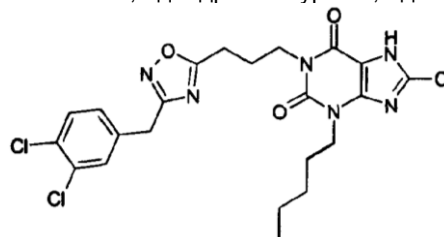


Етил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаноат (70 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в EtOH. Розчин обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (78 мкл, 0,21 ммоль) і (1Z)-2-(3-хлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамідом (38 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOH і 2М HCl (водна), Органічний шар декантували і концентрували. Сирий продукт очищали на MDAP. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (46 мг, 49%).

PX/МС: m/z 491 [MH]⁺, RT 3,64 хв.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,85 (t, 3H, J=7 Гц), 1,27 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,92 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,88 (t, 2H, J=7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=6,5 Гц), 4,02 (s, 2H), 7,23 (d, 1H, J=7 Гц), 7,34 (m, 3H).

Приклад 105: 8-хлор-1-(3-(3-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

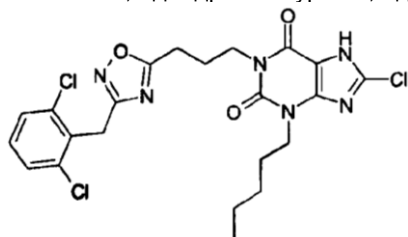


Етил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаноат (70 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в EtOH. Розчин обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (78 мкл, 0,21 ммоль) і (1Z)-2-(3,4-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамідом (46 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин.

Суміш розподіляли між EtOH і 2M HCl (водна). Органічний шар декантували і концентрували. Сирий продукт очищали на MDAР. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (66 мг, 66%).

РХ/МС: m/z 527 $[MH]^+$, RT 3,80 хв.

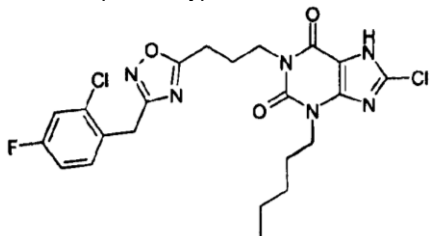
Приклад 106: 8-хлор-1-(3-{3-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Етил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноат (70 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в EtOH. Розчин обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (78 мкл, 0,21 ммоль) і (1Z)-2-(2,6-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамідом (46 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOH і 2M HCl (водна). Органічний шар декантували і концентрували продукцією азотом. Сирий продукт очищали на MDAР. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (80 мг, 80%).

РХ/МС: m/z 526 $[MH]^+$, RT 3,6 хв.

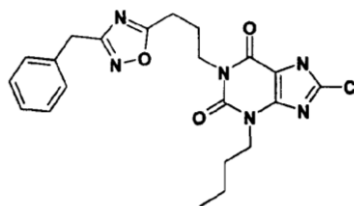
Приклад 107: 8-хлор-1-(3-{3-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Етил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноат (70 мг, 0,19 ммоль) розчиняли в EtOH. Розчин обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (78 мкл, 0,21 ммоль) і (1Z)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамідом (42 мг, 0,21 ммоль). Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOH і 2M HCl (водна). Органічний шар декантували і концентрували. Сирий продукт очищали на MDAР. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (65 мг, 67%).

РХ/МС: m/z 509 $[MH]^+$, RT 3,63 хв.

Приклад 108: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

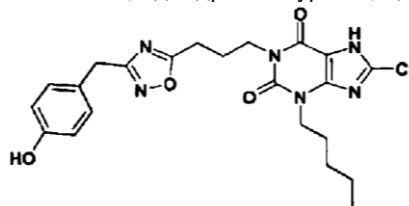


Розчин 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (205 мг, 0,73 ммоль) в безводному ТГФ (4 мл) обробляли 3-{3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл}-1-пропанолом (190 мг, 0,87 ммоль) і PPh_3 (247 мг, 0,94 ммоль). Додавали одною порцією DBAD (217 мг, 0,94 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш дегазували у високому вакуумі, потім додавали $Pd(PPh_3)_4$ (84 мг, 0,073 ммоль) і морфолін (636 мкл, 7,3 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl (водна) і органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Сиру речовину очищали на амінопропіловій колонці, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і промивання домішок, потім градієнтну суміш 2-4% AcOH/MeOH для видалення сполуки з колонки. Додаткове очищення виконували MDAР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (75 мг, 23%).

РХ/МС: m/z 443 $[MH]^+$, RT 3,37 хв.

1H ЯМР (DMCO- d_6) δ : 0,89 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,02 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,89 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,97 (m, 4H), 7,27 (m, 5H) 14,46 (s, 1H).

Приклад 109: 8-хлор-1-(3-{3-[(4-гідроксифеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

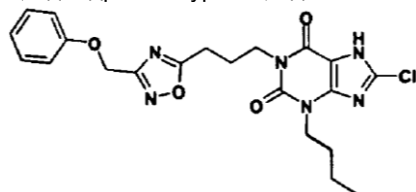


Етил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноат (29 мг, 0,078 ммоль) і (1Z)-N-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)етанімідамід (14 мг, 0,084 ммоль) нагрівали в EtOH (1 мл) з 21% етоксидом натрію в етиловому спирті (0,043 мл, 0,117 ммоль) у мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl, і органічну фазу упарювали. Цю речовину перемішували з EtOH (1 мл) і 2M NaOH (0,5 мл) протягом 18 годин, потім повторно розподіляли між EtOAc і 2M HCl. Очищення MDAР давало зазначену в заголовку сполуку (6,5 мг).

РХ/МС: m/z 473 $[MH]^+$, RT 3,34 хв.

1H ЯМР (MeOH- d_4) δ : 0,92 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,25-1,45 (m, 4H), 1,68-1,78 (m, 2H), 2,11-2,21 (m, 2H), 2,93 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,82 (s, 2H), 3,98 (t, 2H, $J=7$ Гц), 4,10 (t, 2H, $J=7$ Гц), 6,70 (d, 2H, $J=10$ Гц), 7,02 (d, 2H, $J=10$ Гц).

Приклад 110: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(фенілокси)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

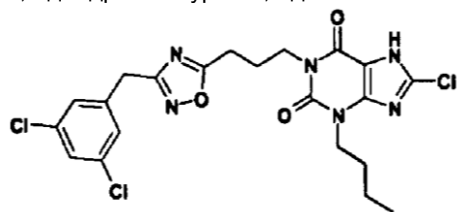


До етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноату (26 мг, 0,073 ммоль) та (1Z)-2-(3,5-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід гідрохлориду (16 мг, 0,079 ммоль) в ЕтОН (1 мл) додавали 21% за масою розчин в етиловому ефірі етоксиду натрію (0,068 мл, 0,183 ммоль), і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl, органічну фазу сушили (Na₂SO₄), упарювали й очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді смоли, що перетворювалася в порошок при розтиранні з ефіром (5,9 мг).

PX/МС: m/z 459 [MH]⁺, RT 3,39 хвилин.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=8 Гц), 1,22-1,36 (m, 2H), 1,57-1,68 (m, 2H), 2,02-2,14 (m, 2H), 3,00 (t, 2H, J=8 Гц), 3,90 (t, 2H, J=7 Гц), 4,00 (t, 2H, J=7 Гц), 5,18 (s, 2H), 6,95-7,35 (m, 5H).

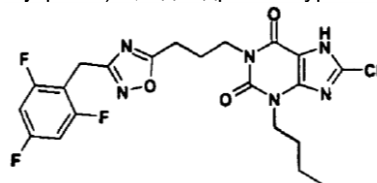
Приклад 111: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(3,5-дихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



До етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноату (185 мг, 0,52 ммоль) та (1Z)-2-(3,5-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід (126 мг, 0,58 ммоль; запис 23, таблиця 7) в сухому ЕЮН (2 мл) додавали 21%-ий за масою етиловий розчин етоксиду натрію (0,29 мл, 0,78 ммоль), і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl, і органічну фазу упарювали. Очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (135 мг).

PX/МС: m/z 511 [MH]⁺, RT 3,71хв.

Приклад 112: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Одержували аналогічним образом, виходячи з (1Z)-N-гідрокси-2-(2,4,6-трифторфеніл)етанімідаміду (119 мг, 0,58 ммоль; запис 24, таблиця 7) з виходом 135 мг.

PX/МС: m/z 497 [MH]⁺, RT 3,39 хв.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,90 (t, 3H, J=7 Гц), 1,24-1,36 (m, 2H), 1,55-1,66 (m, 2H), 1,96-2,06 (m, 2H), 2,91 (t, 2H, J=8 Гц), 3,91 (t, 2H, J=8 Гц), 3,94-4,02 (m, 4H), 7,18-7,28 (m, 2H).

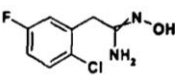
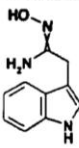
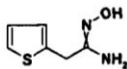
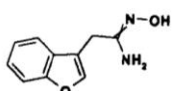
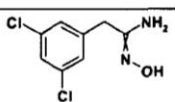
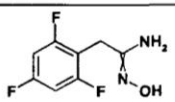
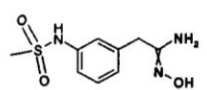
Амідоксими:

Їх одержували способами, докладно описаними нижче, і вони представлені у вигляді аналогів у таблиці 7.

Таблиця 7 (Проміжні сполуки)

Номер	Структура	Назва	Спосіб	Вихід, мг	PX/МС:
1		(1Z)-2-(2-хлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	G	38	m/z 185 [MH] ⁺ RT 1,04 хв
2		(1Z)-2-(4-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	G	42	m/z 169 [MH] ⁺ RT 0,72 хв
3		(1Z)-2-(2,3-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	B	64	m/z 219 [MH] ⁺ RT 1,83 хв

4		(1Z)-2-(3-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	A	78	m/z 169 [MH] ⁺ RT 0,62 хв
5		(1Z)-2-(3,4-дифторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	A	88	m/z 187 [MH] ⁺ RT 0,74 хв
6		(1Z)-2-(3-хлор-2-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	A	92	m/z 203 [MH] ⁺ RT 1,40 хв
7		(1Z)-N-гідрокси-2-(3-гідроксифеніл)етанімідамід	A	67	m/z 167 [MH] ⁺ RT 0,46 хв
8		N-гідрокси-1-фенілциклопропан-карбоксімідамід	C	75	m/z 177 [MH] ⁺ RT 1,06 хв
9		(1Z)-2-(3-бромфеніл)-N-гідрокси-2-метилпропанімідамід	D	74	m/z 257 [MH] ⁺ RT 2,04 хв
10		(1Z)-2-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-N-гідроксіетанімідамід	C	98	m/z 195 [MH] ⁺ RT 0,73 хв
11		(1Z)-2-[3-(етилокси)-4-гідроксифеніл]-N-гідроксіетанімідамід	C	109	m/z 211 [MH] ⁺ RT 0,76 хв
12		(1Z)-N-гідрокси-2-[4-гідрокси-3-(метилокси)-феніл]етанімідамід	C	98	m/z 197 [MH] ⁺ RT 0,50 хв
13		(1Z)-N-гідрокси-2-(4-гідроксифеніл)-2-метилпропанімідамід	D	66	m/z 195 [MH] ⁺ RT 0,85 хв
14		N-{3-[(2Z)-2-(гідроксиаміно)-2-іміноетил]феніл}ацетамід	C	91	m/z 208 [MH] ⁺ RT 0,73 хв
15		(1Z)-N-гідрокси-2-(2,3,4-трихлорфеніл)етанімідамід	C	124	m/z 253 [MH] ⁺ RT 2,29 хв
16		(1Z)-2-(2,5-дифторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	C	89	m/z 187 [MH] ⁺ RT 0,66 хв
17		(1Z)-2-(2,6-дифторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	C	86	m/z 187 [MH] ⁺ RT 0,62 хв
18		(1Z)-2-(3,5-дифторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	C	96	m/z 187 [MH] ⁺ RT 0,80 хв

19		(1Z)-2-(2-хлор-5-фторфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	C	97	m/z 203 [MH] ⁺ RT 0,90 хв
20		(1Z)-N-гідрокси-2-(1H-індол-3-іл)етанімідамід	C	95	m/z 190 [MH] ⁺ RT 0,90 хв
21		(1Z)-N-гідрокси-2-(2-тієніл)етанімідамід	C	74	m/z 157 [MH] ⁺ RT 0,38 хв
22		(1Z)-2-(1-бензофуран-3-іл)-N-гідроксіетанімідамід	C	87	m/z 191 [MH] ⁺ RT 1,46 хв
23		(1Z)-2-(3,5-дихлорфеніл)-N-гідроксіетанімідамід	E	165	m/z 219 [MH] ⁺ RT 2,03 хв
24		(1Z)-N-гідрокси-2-(2,4,6-трифторфеніл)етанімідамід	F	297	m/z 205 [MH] ⁺ RT 0,66 хв
25		(1Z)-N-гідрокси-2-{3-[(метилсульфоніл)аміно]-феніл}етанімідамід	C	125	m/z 244 [MH] ⁺ RT 0,63 хв

Необхідно відзначити, що λ , як використовується в даному описі, позначає подвійний зв'язок невизначеної геометрії.

Спосіб А

Відповідний нітрил (0,5 ммоль) перемішували в EtOH (1,5 мл) з 50%-им водним розчином гідроксиаміну (0,08 мл, 1,3 ммоль) і нагрівали при 65°C протягом 4,5 годин. Після охолодження сирю реакційну суміш поміщали на SCX SPE картридж (2 г) і промивали MeOH, потім продукт амідоксиму елюювали 2M аміаком у MeOH.

Спосіб В

Аналогічний способу А за винятком того, що продукт кристалізували із сирі реакційної суміші і виділяли фільтруванням, а не за допомогою SCX.

Спосіб С

Аналогічний способу А за винятком того, що продукт очищали на 5 г SCX картриджі.

Спосіб D

Аналогічний способу С за винятком того, що час нагрівання складав 18 годин.

Спосіб Е

Аналогічний способу С за винятком того, що величина складала 0,753 ммоль нітрилу.

Спосіб F

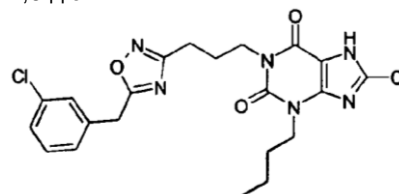
Аналогічний способу А за винятком того, що величина складала 1,5 ммоль нітрилу й очищення виконували на 10 г SCX картриджі.

Спосіб G

Аналогічний способу А за винятком того, що час нагрівання дорівнював 2,75 годин і величина складала 0,25 ммоль нітрилу.

Приклад 113: 3-бутил-8-хлор-1-(3-(5-[(3-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-хлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



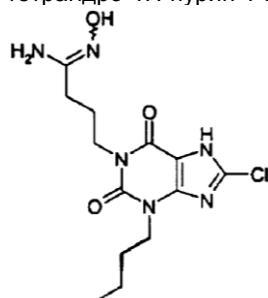
(3-Хлорфеніл)оцтову кислоту (0,1 ммоль), N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N-етилкарбодіїмід гідрохлорид (21 мг, 0,11 ммоль) і 1H-1,2,3-бензотриазол-1-ол (15 мг, 0,11 ммоль) перемішували в 1-метил-2-пірролідіноні (1 мл). Додавали (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідамід (34 мг, 0,1 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 17 годин, і потім при 80°C протягом 24 годин. Реакційну суміш очищали, без додаткового модифікування, препаративною ВЕРХ (ауторгер) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (13 мг, 27%).

PX/MC: m/z 477,479 [MH]⁺, RT 3,5 хв.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,96 (t, 3H, J=7 Гц), 1,32-1,47 (m, 2H), 1,68-1,80 (m, 2H), 2,12-2,24 (m, 2H),

2,83 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,05-4,24 (m, 6H), 7,16-7,30 (m, 4H).

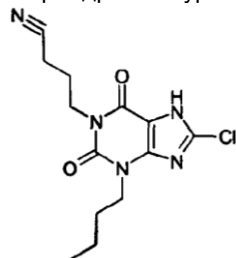
b) (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідамід



4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)бутаннітрил (1 г, 0,0032 моль) перемішували в EtOH (3,5 мл) і воді (1,8 мл). Додавали гідроксиамін гідрохлорид (344 мг, 0,0049 моль) і карбонат калію (652 мг, 0,0049 моль), і суміш нагрівали при 80°C протягом 3 днів. Після охолодження сирого реакційну суміш упарювали. Сирий продукт розчиняли у воді, нейтралізували до pH 7 за допомогою HCl, і поміщали на Oasis™ картридж (2 г). Для видалення солі елюювали водою, а потім MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (957 мг, 86%).

PX/MS: m/z 343,345 [MH]⁺, RT 2,04 хв.

c) 4-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)бутаннітрил

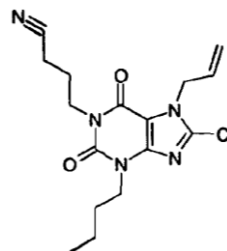


4-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)бутаннітрил (2,1 г, 6 ммоль) перемішували в дегазованому за допомогою азоту DCM (20 мл) і AcOH (2 мл). Додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій (675 мг, 0,6 ммоль) і фенілсилан (7,4 мл, 60 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Потім упарювали і залишок розтирали в суміші діетиловий ефір:циклогексан (1:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,47 г, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

жанням зазначеної в заголовку сполуки (1,47 г, 60%) у вигляді білої твердої речовини.

PX/MS: m/z 310 [MH]⁺, RT 2,66 хв.

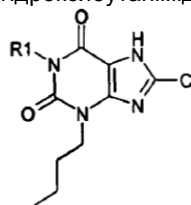
d) 4-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)бутаннітрил



До 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (2,0 г, 0,0072 моль) у сухому MeCN (20 мл) додавали Cs₂CO₃ (4,68 г, 0,0144 моль), потім бромбутиронітрил (1,38 г, 0,0094 моль). Суміш нагрівали при 80°C протягом 18 годин, і потім залишали проохолоджуватися. Реакційну суміш упарювали, і сирий продукт розподіляли між EtOAc і HCl (2 н). Органічну фазу відокремлювали і промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і упарювали з одержанням сирого продукту. Його очищали за допомогою SPE на оксиді кремнію (50 г), елюючи сумішшю циклогексан:етилацетат (2:1-1:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді прозорої олії (2,1 г, 85%).

PX/MS: m/z 350 [MH]⁺, RT 3,10 хв.

Наступні сполуки (таблиця 8) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 113, з відповідних кислот і (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідаміду.



У тих випадках, коли використовують * у прикладах у даному описі, він показує місце приєднання групи R до ксантинового ядра.

Таблиця 8

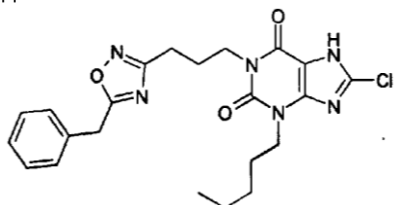
Приклад	Сполука: R1 =	Вихід %	PX/МС:
114	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[3-(метилокси)феніл]-метил}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	22	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,3 хв
115	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[3-(трифторметил)-феніл]метил}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,5 хв
116	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[2-хлор-4-фторфеніл]метил}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	28	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,5 хв
117	1-[3-[5-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	27	m/z 487 [MH] ⁺ RT 3,3 хв
118	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[4-фторфеніл]метил}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	28	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,3 хв
119	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[2-(метилокси)феніл]-метил}-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,3 хв
120	1-[3-[5-(1-бензофуран-4-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	24	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,4 хв

Дані ЯМР для обраних прикладів з таблиці 8

Приклад 115: ¹H ЯМР (CDCl₃) 0,96 (3H, t, J=7,5 Гц), 1,32-1,47 (2H, m), 1,65-1,81 (2H, m), 2,12-2,25 (2H, m), 2,84 (2H, t, J=7,5 Гц), 4,02 (2H, t, 7,5 Гц), 4,22 (2H, t, 7 Гц), 4,24 (2H, s), 7,40-7,62 (4H, m).

Приклад 121: 8-хлор-3-пентил-1-[3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-3-пентил-1-[3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

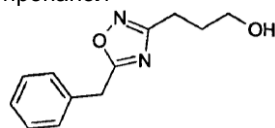


До розчину, що перемішується, 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,20, 0,67 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-пропанол (0,162 г, 0,74 ммоль), DBAD (0,186 г, 0,81 ммоль) і трифенілфосфін (0,212 г, 0,81 ммоль), і розчин перемішували протягом 18 годин. До розчину додавали Pd(PPh₃)₄ (75 мг, 0,067 ммоль) і морфолін

(600 мкл, 6,7 ммоль), і перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом ще 3 годин. Додавали 75 мг Pd(PPh₃)₄, і суміш залишали перемішуватися протягом ще 3 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Сиру речовину очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і промивання домішок, потім сумішшю 2-4% AcOH/MeOH для елювання сполуки. Отримані фракції поєднували і концентрували, потім додатково очищали за допомогою MDAP. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (51 мг, 20%).

PX/МС: m/z 457 [MH]⁺, RT 3,54 хв.

б) 3-[5-(Фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-пропанол



Суміш

(1E)-4,4-біс(етилокси)-N-гідроксибутанімідаміду (3,2 г, 16,8 ммоль), етил-

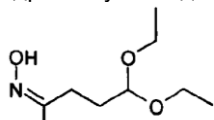
фенілацетату (2,3 мл, 14,4 ммоль) і етоксиду натрію (21% розчин у EtOH, 6,4 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Речовину поєднували з речовиною з другої реакції (використовуючи 1,2 г (1E)-4,4-біс(етилокси)-N-гідроксибутанімідаміду, і способом, описаним вище) і розподіляли між 1 М HCl розчином і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням 5-[3,3-біс(етилокси)пропіл]-5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазолу, який використовували без очищення на наступній стадії.

Сирий 3-[3,3-біс(етилокси)пропіл]-5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол (5,63 г, 19,4 ммоль) в EtOH (75 мл) перемішували з п-толуолсульфоновою кислотою (0,738 г, 3,9 ммоль) протягом 21 години, і суміш розподіляли між EtOAc і водою. Органічні речовини виділяли промиванням водою і насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням олії червоного кольору. Ця речовина містила значну кількість ацеталу, тому олію розчиняли в ТГФ (15 мл) і обробляли 2М HCl розчином протягом 2 годин, потім розподіляли між EtOAc і водою. Органічні речовини виділяли промиванням насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували з виходом 3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропанолу у вигляді червоно-коричневої олії (3,77 г), яку використовували в сирому вигляді на наступній стадії.

Розчин сирого 3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропанолу (3,76 г, 17,4 ммоль) в MeOH (60 мл) охолоджували до 0°C і додавали частинами протягом 30 хвилин боргідрид натрію (0,724 г, 19,1 ммоль). Охолоджену баню видаляли, і розчин перемішували протягом ще 1 години, потім розподіляли між 1 М HCl і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, а водний екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням рідини жовтогарячого кольору. Її очищали на 50 г SPE на оксиді кремнію, елюючи сумішшю циклогексан/EtOAc (градієнт елювання 20%-80%) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді олії жовтого кольору (2,24 г).

PX/MS: m/z 210 [MH]⁺

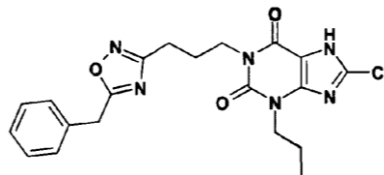
с) (1E)-4,4-біс(етилокси)-N-гідроксибутанімідамід



Суміш 3-цинопропіональдегід діетилацетату (6,12 г, 39 ммоль), гідроксиламін гідрохлориду (4,06 г, 58,4 ммоль), карбонату калію (10,76 г, 77,9 ммоль) у воді (20 мл) і EtOH (40 мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш залишали охолоджуватися і потім розподіляли між водою і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, а водний екстрагували EtOAc. Об'єднані фракції промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії з домішкою ~20% вихідного нітрилу (6,03 г, 81%).

PX/MS: m/z 191 [MH]⁺.

Приклад 122: 8-хлор-1-{3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

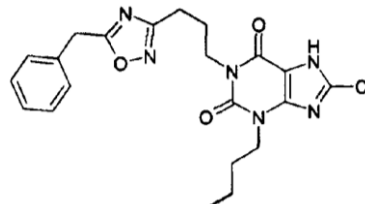


Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (200 мг, 0,74 ммоль) в ТГФ (4 мл) обробляли 3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-пропанолом (195 мг, 0,89 ммоль) і PPh₃ (254 мг, 0,96 ммоль). Додавали одною порцією DBAD (223 мг, 0,96 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували у високому вакуумі. Сирий продукт очищали на SPE колонці із силікагелем, використовуючи градієнт 0-70% циклогексан/EtOAc. Отримані фракції поєднували, концентрували у високому вакуумі й очищали на SPE колонці із силікагелем, використовуючи градієнтну суміш 0-60% циклогексан/EtOAc. Отримані фракції поєднували і концентрували, потім розчиняли в безводному ТГФ (4 мл). Розчин дегазували у високому вакуумі, потім додавали Pd(PPh₃)₄ (61 мг, 0,053 ммоль) і морфолін (460 мкл, 5,3 ммоль), і суміш залишали перемішуватися при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 дня. Суміш розподіляли між EtOAc і 2М HCl (водна). Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували у високому вакуумі. Сирий продукт очищали за допомогою амінопропілового SPE, використовуючи MeOH для завантаження сполуки в колонку і промивання домішок, потім градієнтну суміш 2-4% AcOH/MeOH для елювання продукту. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (36 мг, 11%).

PX/MS: m/z 429 [MH]⁺, RT 3,14 хв.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,86 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,65 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, J=7,5 Гц), 3,86 (t, 2H, J=7 Гц), 3,96 (t, 2H, J=7 Гц), 4,28 (s, 2H), 7,32 (m, 5H).

Приклад 123: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



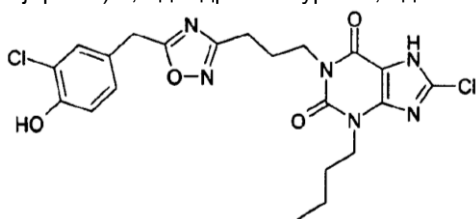
Розчин 3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-1-пропанолу (594 мг, 2,7 ммоль) в ТГФ (25 мл) обробляли 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діоном (700 мг, 2,48 ммоль) і

PPh_3 (779 мг, 2,97 ммоль) в атмосфері азоту. Додавали одною порцією DBAD (684 мг, 2,97 ммоль) і реакційну суміш залишали взаємодіяти протягом 60 годин. Суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували. До залишку додавали MeOH , і потім продукт поміщали на амінопропілову колонку, елюючи сумішшю 2-4% AcOH/MeOH . Фракції продукту поєднували і концентрували. Залишок кремового кольору перекристалізовували із суміші EtOAc :циклогексан (1:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (696 мг, 63%).

PX/MS: m/z 443 $[\text{MH}]^+$, RT 3,4 хв.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ : 0,89 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,29 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 2,70 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 3,90 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,96 (t, 2H, $J=7$ Гц), 4,28 (2H, s), 7,31 (m, 5H), 14,4 (br s, 1H).

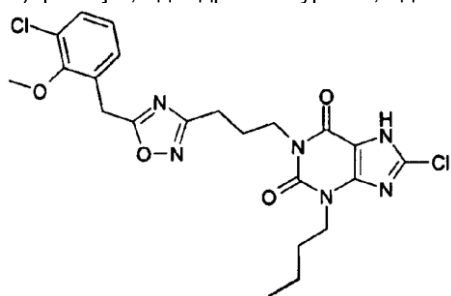
Приклад 124: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-хлор-4-гідроксифеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 3-хлор-4-гідроксифенілоцтової кислоти (24 мг, 0,13 ммоль) в DMF (1 мл) обробляли CDI (21 мг, 0,13 ммоль) і залишали взаємодіяти протягом 30 хвилин. Додавали (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідамід (50 мг, 0,15 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 15 хвилин. Розчин безпосередньо очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (12 мг, 17%).

PX/MS: m/z 493 $[\text{MH}]^+$, RT 3,2 хв.

Приклад 125: 3-бутил-8-хлор-1-[3-{5-[(3-хлор-2-(метилокси)феніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

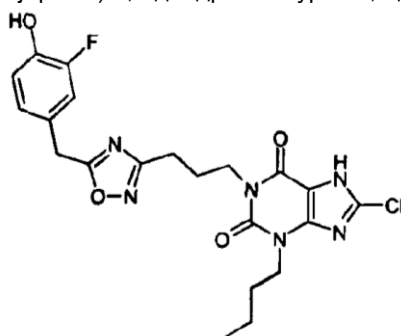


Суміш [3-хлор-2-(метилокси)феніл]оцтової кислоти (32 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1,5 мл) обробляли CDI (26 мг, 0,16 ммоль) і залишали взаємодіяти протягом 45 хвилин. Додавали (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідамід (60 мг, 0,18 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 15 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Опра-

нічний шар відокремлювали, потім концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 28%).

PX/MS: m/z 507 $[\text{MH}]^+$, RT 3,5 хв.

Приклад 126: 3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(3-фтор-4-гідроксифеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

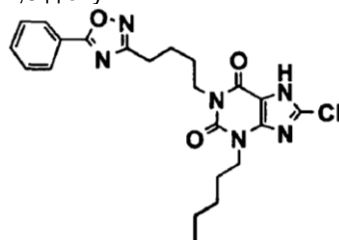


Суміш (3-фтор-4-гідроксифеніл)оцтової кислоти (27 мг, 0,16 ммоль) в DMF (1,5 мл) обробляли CDI (26 мг, 0,16 ммоль) і залишали взаємодіяти протягом 45 хвилин. Додавали (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідамід (60 мг, 0,18 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 15 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш розподіляли між 2М HCl (водна) і EtOAc . Органічний шар відокремлювали, потім концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (10 мг, 12%).

PX/MS: m/z 477 $[\text{MH}]^+$, RT 3,2 хв.

Приклад 127: 8-хлор-3-пентил-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) Одержання 8-хлор-3-пентил-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону

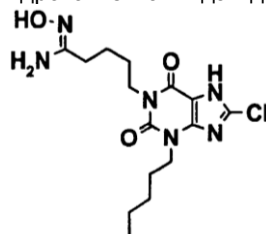


Бензойну кислоту (18 мг, 0,15 ммоль) обробляли розчином гідрату 1H-1,2,3-бензотриазол-1-олу (25 мг, 0,19 ммоль) в DMF (0,3 мл). Додавали розчин/суспензію гідрохлориду N-[3-(диметиламіно)пропіл]-N'-етилкарбодііміду (29 мг, 0,15 ммоль) в DMF (0,3 мл), потім розчин 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду (55 мг, 0,15 ммоль) в DMF (0,3 мл). Суміш нагрівали при 40°C протягом 1 години, потім при 80°C протягом 5 годин, і потім охолоджували. Суміш піддавали очищенню MDAP. Фракції, що містять продукт, продували досуха струмом азоту з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (17,2 мг, 25%).

PX/MS: m/z 457 $[\text{MH}]^+$, RT 3,67 хв.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,90 (t, 3H, J=6,8 Гц), 1,35 (m, 4H), 1,76 (m, 2H), 1,89 (m, 4H), 2,88 (t, 2H, J=7,2 Гц), 4,08 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,17 (t, 2H, J=6,7 Гц), 7,50 (m, 2H), 7,57 (m, 1H), 8,08, (d, 2H, J=7,3 Гц).

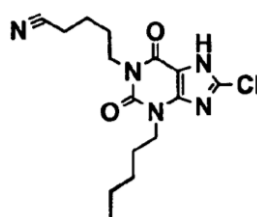
б) 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід



Розчин 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаннітрилу (3,0 г, 8,9 ммоль) в EtOH (30 мл) обробляли водою (15 мл), карбонатом калію (1,48 г, 10,7 ммоль) і гідрохлоридом гідроксиламіну (0,74 г, 10,7 ммоль), і потім нагрівали при 70°C протягом ночі. До суміші обережно додавали додаткову кількість карбонату калію (1,5 г, 10,9 ммоль) і гідрохлориду гідроксиламіну (1,0 г, 14,5 ммоль), потім нагрівали до 90°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували і концентрували у вакуумі для видалення більшої частини EtOH. Суміш, яка залишилася, обробляли водою (30 мл) і підкисляли до pH 7 обережним додаванням 2M водного розчину соляної кислоти. Осаджену тверду речовину відфільтровували, промивали водою, потім діетиловим ефіром і ретельно сушили з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,80 г, 85%).

PX/MC: m/z 371 $[\text{MH}]^+$, RT 2,27 хв.

с) 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаннітрил



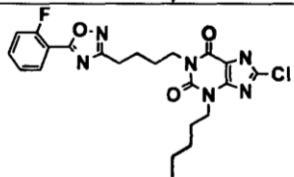
Розчин 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (4,0 г, 13,5 ммоль) в ДМФ (100 мл) обробляли карбонатом натрію (4,83 г, 14,8 ммоль) і 5-бромпентаннітрилом (1,73 мл, 14,8 ммоль). Суміш нагрівали при 50°C в атмосфері азоту протягом 19 годин, і потім охолоджували. Потім суміш дегазували з багаторазовим послідовним застосуванням вакууму і наступною подачею азоту. Потім суміш обробляли тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (1,1 г, 0,94 ммоль) і морфоліном (11,8 мл, 136 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 3 годин, і потім розподіляли між EtOAc і 2M водним розчином соляної кислоти. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і концентрували з одержанням жовтого маслянистого залишку. Його розчиняли в MeOH, розділяли на рівні чотири частини, і кожну частину поміщали на 20 г амінопропіловий SPE, яку потім цілком промивали за допомогою MeOH. Бажаний продукт елюювали з картриджу сумішшю 5% об'єм/об'єм розчином AcOH в MeOH. Продукт, який містить фракції, поєднували і концентрували з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ясно-жовтої твердої речовини (4,03г, 88%).

PX/MC: m/z 338 $[\text{MH}]^+$, RT 3,05 хв.

Наступні сполуки одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 127 (8-хлор-3-пентил-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон), з відповідних кислот:

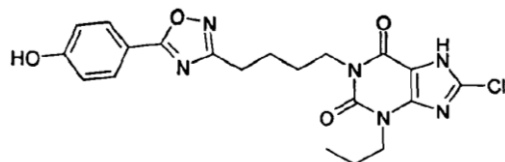
Таблиця 9

#	Структура	Назва	Вихід	PX/MC :
1128		8-хлор-3-пентил-1-[4-{5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	7,3 мг (11%)	m/z 458 $[\text{MH}]^+$ RT 3,21 хв
1129		8-хлор-1-[4-{5-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил]-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	12,8 мг (17%)	m/z 491 $[\text{MH}]^+$ RT 3,77 хв
1130		8-хлор-1-[4-{5-(2-метилокси)феніл}-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	21,7 мг (30%)	m/z 487 $[\text{MH}]^+$ RT 3,54 хв

1131		8-хлор-1-((4-((5-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон)бутил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	16,6 мг (23%)	m/z 475 [MH] ⁺ RT 3,62 хв
------	---	---	---------------	--------------------------------------

Додатково, приклад 128, 8-хлор-3-пентил-1-((4-((5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон), має наступні спектральні дані: ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 0,89 (t, 3H, J=6,9 Гц), 1,75 (m, 4H), 1,89 (m, 6H), 2,92 (t, 2H, J=7,1 Гц), 4,07 (t, 2H, J=7,4 Гц), 4,16 (t, 2H, J=6,9 Гц), 7,52 (m, 1H), 7,92 (m, 1H), 8,18 (m, 1H), 8,83 (m, 1H), 13,40 (brs, 1H).

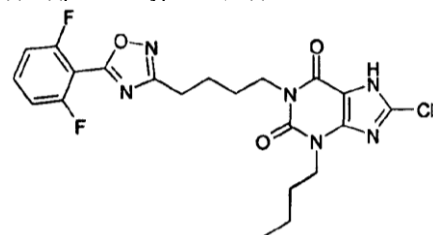
Приклад 132: 8-хлор-1-((4-((5-(4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



4-Гідроксibenзойну кислоту (18 мг, 0,13 ммоль) і CDI (24 мг, 0,15 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (50 мг, 0,15 ммоль; отриманий способом, аналогічним способу одержання (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду, як описано в прикладі 128(б)), і суміш перемішували при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою MDAP. Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували у високому вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (7 мг, 11%).

PX/MS: m/z 443 [MH]⁺, RT 3,28 хв.

Приклад 133: 3-бутил-8-хлор-1-((4-((5-(2,6-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



2,6-Дифторбензойну кислоту (40 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль), і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою MDAP.

Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (18 мг, 15%).

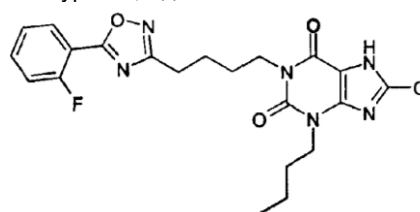
PX/MS: m/z 479 [MH]⁺, RT 3,40 хв.

Приклад 134: 3-бутил-8-хлор-1-((4-((5-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

2-Фторбензойну кислоту (36 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль), і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Суміш очищали за допомогою MDAP. Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (33 мг, 29%).

PX/MS: m/z 461 [MH]⁺, RT 3,44 хв.

Приклад 135: 3-бутил-8-хлор-1-((4-((5-(4-хлор-2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

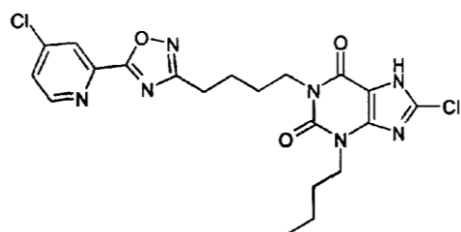


4-Хлор-2-піридинкарбонову кислоту (40 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою MDAP. Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 11%).

PX/MS: m/z 478 [MH]⁺, RT 3,31хв.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ_H 14,4 (br. s, 1H), 8,79 (d, 1H, J=6 Гц), 8,24 (d, 1H, J=2 Гц), 7,88 (dd, 1H, J=6 Гц & 2 Гц), 3,91 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J=7,5 Гц), 1,56-1,76 (m, 6H), 1,28 (m, 2H), 0,87 (t, 3H, J=7,5 Гц) ppm.

Приклад 136: 3-бутил-8-хлор-1-((4-((5-(3-метил-2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

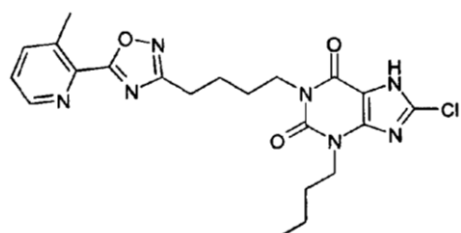


3-Метил-2-піридинкарбовону кислоту (35 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою MDAP. Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 12%).

PX/MS: m/z 458 [MH]⁺, RT 3,13 хв.

Приклад 137: 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

Спосіб А

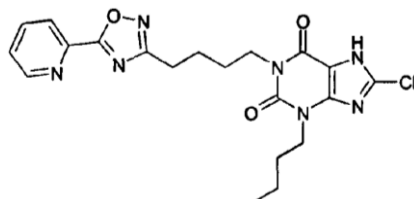


2-Піридинкарбовону кислоту (31 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,5 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали розчин (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду (100 мг, 0,28 ммоль) в ДМСО (0,4 мл), і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш очищали безпосередньо MDAP. Отримані фракції поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (14 мг, 12%).

PX/MS: m/z 444 [MH]⁺, RT 3,01 хв.

¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,87 (t, 3H, J=7 Гц), 1,27 (m, 2H), 1,65 (m, 6H), 2,84 (t, 2H, J=7 Гц), 3,91 (m, 4H), 7,70 (dd 1H, J=5 & 7 Гц), 8,07 (m, 1H), 8,19 (d, 1H, J=8 Гц), 8,81 (d, 1H, J=5 Гц), 14,5 (br.s, 1H).

Спосіб В

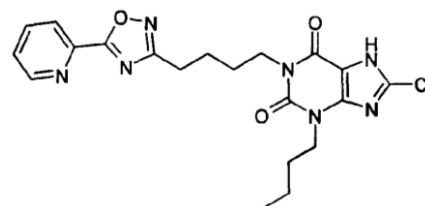


2-Піридинкарбовону кислоту (675 мг, 5,3 ммоль) і CDI (909 мг, 5,6 ммоль) перемішували в безводному ДМФ (30 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 90 хвилин. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-

тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (2,0 г, 5,6 ммоль) і ДМФ (10 мл) і суміш перемішували при 100°C протягом 20 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім розподіляли між насиченим водним розчином NH₄Cl і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, і водний розчин екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти промивали насиченим сольовим розчином, сушили MgSO₄ і концентрували з одержанням рідкої речовини жовтогарячого кольору. Її очищали, використовуючи устаткування Companion™ з одержанням двох однакових твердих речовин, білого кольору (649 мг; 240 мг).

PX/MS: m/z 444 [MH]⁺, RT 3,04 хв.

Спосіб С



12-ти літрова круглодонна колба була оснащена механічною мішалкою у верхній частині, температурним датчиком з терморегулятором J-KEM, конденсатором і адаптером для накачування азоту. У колбу поміщали піколінову кислоту (0,180 кг, 1,46 моль), MIBK (4,0 л), 1,1'-карбонілдіімідазол (0,23 кг, 1,42 моль) і ще MIBK (0,66 л). Суміш перемішували і нагрівали при 50°C протягом приблизно 1 години, і температура піднімалася до 56°C. У процесі нагрівання до 50°C тверді речовини розчинялися й утворювався вуглекислий газ. Через 1 годину, при 50°C до реакційної суміші додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (0,467 кг, 1,31 моль). Потім суміш нагрівали до 90°C протягом 1 години. ВЕРХ дослідження реакції після нагрівання при 90°C протягом 5,5 годин показало, що реакція закінчена. Нагрівання зупиняли, і додавали 1,0 н розчин соляної кислоти (2,33 л). Температуру знижували до 61 °C. Після перемішування протягом ночі продукт осаджували і фільтрували. Відфільтрований залишок промивали водою (1 × 2,23 л, 1 × 2,43 л) і гептаном (1,40 л). Вологий залишок сушили у вакуумній печі при 50°C протягом 22 годин з одержанням 396 г продукту (68%).

ВЕРХ аналіз 97,7% (AUC) t=18,6 хв.

Способи А, В і С приклада 137 давали по суті кристалічний 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон форми 2.

Спосіб D

Одержання 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону форми 1.

Реакційну посудину наповнювали 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діоном (1 маса), ацетоном (20 об'єм) і водою (0,6 об'єм). Суміш перемішували і нагрівали до 50-60°C і перемішували протягом мінімум 1 години. Одержували розчин, який освітлювали при цій температурі фільтруванням через фільтр із діаметром комірки 1

мікронів у 2-у реакційну посудину. Розчин охолоджували протягом приблизно 3 годин до 33-38°C і вносили затравку при цій температурі 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (форма 1, 0,01 мас). Розведену суспензію перемішували при цій температурі протягом мінімум 1 години, потім охолоджували до 20-25°C і зберігали при цій температурі протягом мінімум 12 годин. Утворену в такий спосіб суспензію охолоджували до 13-17°C і зберігали при цій температурі протягом мінімум 1 години. Потім із суспензії відбирали проби*, і тверду речовину збирали фільтруванням у лабораторії. Тверду речовину сушили і досліджували за допомогою xrpд/ДСК для контролю форми. Якщо форма відповідала потрібній (форма 1), порцію фільтрували, промивали (2×3 об'єм ацетон) і сушили у вакуумній печі при 50°C. Порцію вивантажували, як тільки аналіз показував прийнятні рівні розчинника (ацетон, вода).

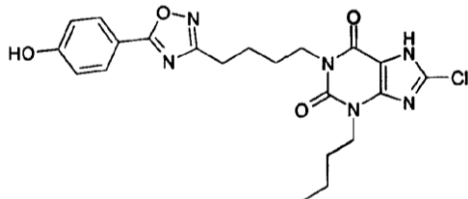
Очікуваний вихід (75-80% вага/вага).

Якщо форма зразка, відзначена *, показує, що вона інша, ніж чиста форма 1, то порцію "повторно нагрівають до 35-45°C і перемішують при цій температурі протягом мінімум 1 години. Потім розведену суспензію прохолоджують до 20-25°C і зберігають при цій температурі протягом мінімум 12 годин. Потім утворену в такий спосіб суспензію охолоджують до 13-17°C і зберігають при цій температурі протягом мінімум 1 години. Потім із суспензії відбирають проби, і тверду речовину збирають фільтруванням у лабораторії. Тверду речовину сушать і досліджують за допомогою xrpд/ДСК для контролю форми. Якщо форма відповідала потрібній (форма 1), порцію фільтрували, промивали і сушили, як описано раніше. Якщо форма не є чистою формою 1, то цикл із" повторюють доти, поки не одержать задовільні результати.

Рентгенівська порошкова дифрактометрія (XRPD)

Дані рентгенівської порошкової дифрактометрії (XRPD) показані на фігурах 1-3. Дані одержували на дифрактометрі PANalytical X'Pert Pro powder, модель PW3040/60, серійний номер DY1850, використовуючи датчик X'Celerator. Умовами дослідження були: випромінювання: Cu K α , джерело напруги: 40 кВ, струм генератора: 45 мА, початковий кут: 2,0°2 θ , кінцевий кут: 40,0°2 θ , розмір кроку: 0,0167°2 θ , час на стадію: 31,75 секунд. Зразки одержували встановленням декількох міліграм зразку на Si тонкі (нульова основа) пластинки, одержуючи тонкий шар порошку.

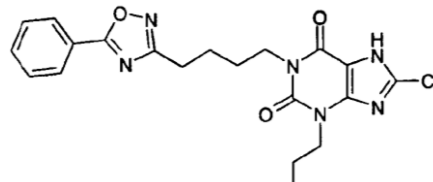
Приклад 138: 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



4-Гідроксибензойну кислоту (35 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль), і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Суміш очищали за допомогою MDAР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (5 мг, 4%).

PX/MS: m/z 459 [MH]⁺, RT 3,24 хв.

Приклад 139: 8-хлор-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

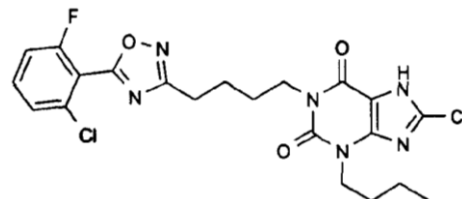


Бензойну кислоту (9 мг, 0,074 ммоль) і CDI (13 мг, 0,081 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пропіл-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (28 мг, 0,081 ммоль), і суміш перемішували при 80°C протягом 4 годин. Суміш очищали за допомогою MDAР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,6 мг, 2%).

PX/MS: m/z 429 [MH]⁺, RT 3,21 хв.

¹H ЯМР (MeOH-d₄) δ : 0,93 (t, 3H, J=7,5 Гц), 1,74 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 2,84 (t, 2H, J=7 Гц), 3,97 (t, 2H, J=7,5 Гц), 4,08 (t, 2H, J=7 Гц), 7,57 (dd, 2H, J=7 & 7,5 Гц), 7,65(dd, 1H, J=7 & 7,5 Гц), 8,08 (d, 2H, J=7,5 Гц).

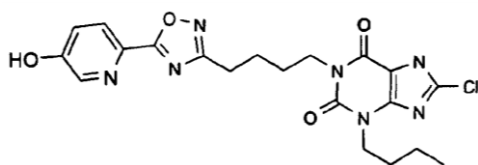
Приклад 140: 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-хлор-6-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



2-Хлор-6-фторбензойну кислоту (44 мг, 0,25 ммоль) і CDI (45 мг, 0,28 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Суміш очищали за допомогою MDAР. Фракцію продукту поєднували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (6,4 мг, 5%).

PX/MS: m/z 495 [MH]⁺, RT 3,58 хв.

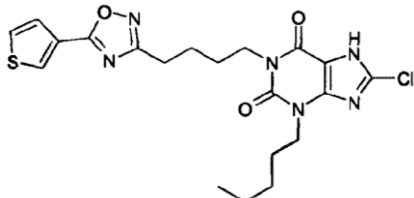
Приклад 141: 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(5-гідрокси-2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



5-Гідрокси-2-піридинкарбонову кислоту (24 мг, 0,17 ммоль) і CDI (31 мг, 0,19 ммоль) перемішували в безводному ДМСО (0,9 мл) при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (68 мг, 0,19 ммоль) і суміш перемішували при 90°C протягом 16 годин. Суміш очищали за допомогою MDAP, і отримані фракції концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (19 мг, 24%).

PX/MS: m/z 459 $[MH]^+$, RT 3,03 хв.

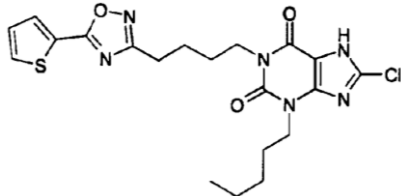
Приклад 142: 8-хлор-3-пентил-1-{4-[5-(3-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду (50 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1 мл) обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (55 мкл, 0,21 ммоль) і етил 3-тіофенкарбоксилатом (18 мкл, 0,13 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 10 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, потім концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини бежевого кольору (20 мг, 32%).

PX/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,6 хв.

Приклад 143: 8-хлор-3-пентил-1-{4-[5-(2-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

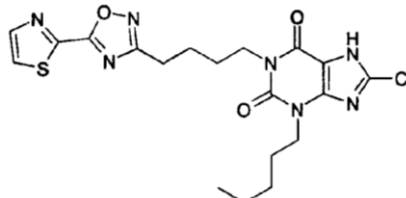


2-Тіофенкарбонову кислоту (14 мг, 0,11 ммоль) розчиняли в NMP (0,9 мл) і обробляли CDI (18 мг, 0,11 ммоль). Через 1 годину додавали (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (50 мг, 0,13 ммоль), і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 150°C протягом 15 хвилин. Розчин безпосередньо очищали за допомогою MDAP з одержанням зазначеної в заголовку сполуки, яку потім сушили виморожуванням з 1,4-діоксану з одер-

жанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (19 мг, 31%).

PX/MS: m/z 463 $[MH]^+$, RT 3,5 хвилин.

Приклад 144: 8-хлор-3-пентил-1-{4-[5-(1,3-тіазол-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



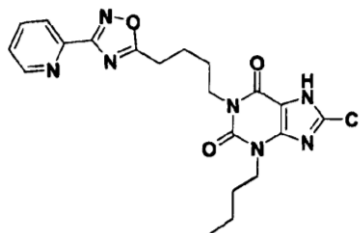
Розчин (1Z)-5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду (50 мг, 0,13 ммоль) в EtOH (1,5 мл) обробляли 21% розчином NaOEt в EtOH (50 мкл, 0,13 ммоль) і етил 1,3-тіазол-2-карбоксилатом (18 мг, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 170°C протягом 10 хвилин. Після охолодження, реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, потім концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді білої твердої речовини (13 мг, 21%).

PX/MS: m/z 464 $[MH]^+$, RT 3,3 хв.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 0,83 (t, 3H, J=7 Гц), 1,21-1,32 (m, 4H), 1,60-1,77 (m, 6H), 2,84 (t, 2H, J=7 Гц), 3,91 (m, 4H), 8,23 (d, 1H, J=3 Гц), 8,27 (d, 1H, J=3 Гц), 14,4 (brs, 1H).

Приклад 145: 3-бутил-8-хлор-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

а) Одержання 3-бутил-8-хлор-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

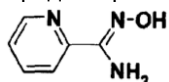


До суміші етил 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноату (120 мг, 0,32 ммоль) і N-гідрокси-2-піридинкарбоксимідаміду (50 мг, 0,36 ммоль) в EtOH (2 мл) додавали 21% (вага/об'єм) розчин етоксиду натрію в EtOH (0,225 мл, 0,62 ммоль), і потім нагрівали в герметично закритій посудині в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Охолоджену суміш упарювали досуха, і залишок розподіляли між хлороформом (5 мол) і насиченим водний хлоридом амонію (5 мол). Органічну фазу упарювали досуха, і сирий продукт піддавали очищенню MDAP. Продукт, що містить фракції, поєднували й упарювали досуха. Продукт розтирали у тверду речовину в невеликій кількості діетилового ефіру, потім сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (44 мг, 31%).

PX/MS: m/z 444 $[MH]^+$, RT 3,03 хв.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 0,96 (t, 3H, $J=7,3$ Гц), 1,40 (m, 2H), 1,74 (m, 2H), 1,88 (m, 2H), 1,99 (m, 2H), 3,07 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,09 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,17 (t, 2H, $J=7,0$ Гц), 7,43 (m, 1H), 7,64 (m, 1H), 8,10 (m, 1H), 8,79 (m, 1H).

b) Одержання N-гідрокси-2-піридинкарбоксимідаміду



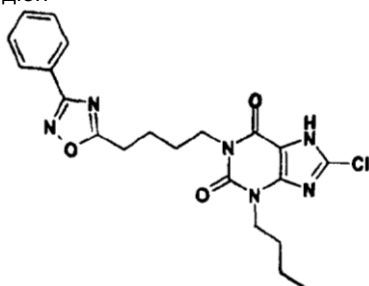
До суміші 2-піридинкарбонітрилу (3 г, 29 ммоль) і карбонату калію (4,1 г, 30 ммоль) в EtOH (30 мл) додавали воду (15 мл) і, обережно, гідроксид аміні гідрохлорид (2,9 г, 42 ммоль), і потім нагрівали зі зворотним холодильником протягом 6 годин, охолоджували й упарювали досуха. Залишок обробляли водою (100 мл) і суспендований твердий продукт відфільтровували, промивали водою і сушили з виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,28 г, 57%).

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 5,85 (brs, 2H), 7,40 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,86 (m, 1H), 8,55 (m, 1H), 9,92 (s, 1H)

Приклад 146: 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

Спосіб А

a) 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

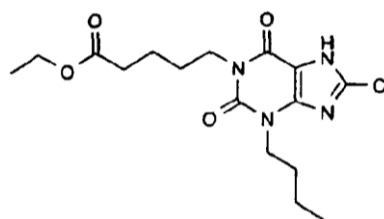


Етил 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноат (74 мг, 0,2 ммоль) і бензамідоксим (30 мг, 0,22 ммоль) суспендували в сухому EtOH (1 мл) і додавали етоксид натрію в етиловому спирті (21% за масою, 0,111 мл, 0,3 ммоль). Суміш обережно нагрівали до розчинення твердих речовин, і потім нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl і органічну фазу сушили (Na_2SO_4) і упарювали. Очищення за допомогою MDAP давали чисту зазначену в заголовку сполуку (40,7 мг).

PX/MS: m/z 443 $[\text{MH}]^+$, RT 3,67 хв.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0,89 (t, 3H, $J=7$ Гц), 1,22-1,34 (m, 2H), 1,57-1,75 (m, 4H), 1,75-1,86 (m, 2H), 3,05 (t, 2H, $J=7$ Гц), 3,88-3,98 (m, 4H), 7,52-7,63 (m, 3H), 7,95-8,0 (m, 2H).

b) Етил 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноат

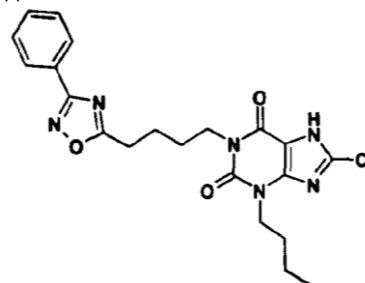


До 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (1,5 г, 5,31 ммоль) в сухому ДМФ (25 мл) додавали Cs_2CO_3 (1,905 г, 5,84 ммоль), потім етил 5-бромвалерат (1,46 г, 6,99 ммоль). Суміш нагрівали при 55°C протягом 18 годин, потім залишали охолоджуватися. Повторно дегазували вакуумуванням і повторно створювали атмосферу азоту, потім додавали морфолін (3,70 мл, 42,5 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (1,0 г, 0,865 ммоль), і суміш перемішували протягом 5 годин. Додавали EtOAc (75 мл), 2M HCl (40 мл) і воду (20 мл), і органічну фазу відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином (3×25 мл), фільтрували для видалення деякої нерозчинної твердої речовини жовтого кольору, сушили (Na_2SO_4) і упарювали. Залишок (2,5 г) очищали за допомогою амінопропілового SPE (20 г), завантажували в суміш ТГФ-MeOH (1:1), промивали MeOH і, елюючи продукт DCM-MeOH (1:1), що містить 5% доданої АсОН, одержували зазначену в заголовку сполуку (1,53 г).

PX/MS: m/z 371 MH^+ , RT 3,18 хв.

Спосіб В

a) 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



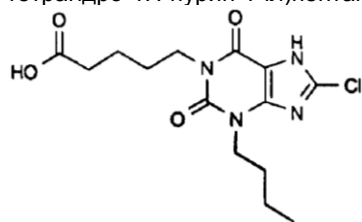
До розчину 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентанові кислоти (1,89 г, 5,5 ммоль) в ДМФ (15 мл) додавали CDI (0,98 г, 6,1 ммоль) і перемішували в атмосфері азоту протягом 1,5 годин. Додавали бензамідоксим (0,91 г, 6,1 ммоль), і суміш перемішували при 110°C протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4) і упарювали. Сирий продукт кристалізували з метанолу, і потім додатково очищали, використовуючи устаткування CompanionTM, і градієнтне елювання сумішшю циклогексан-EtOAc. Продукт, що містить фракції, поєднували й упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (850 мг).

PX/MS: m/z 443 $[\text{MH}]^+$, RT 3,52 хв.

^1H ЯМР ($\text{MeOH}-d_4$) δ : 0,94 (t, 3H, $J=7,5$ Гц), 1,31-1,41 (m, 2H), 1,65-1,73 (m, 2H), 1,75-1,83 (m, 2H), 1,87-1,96 (m, 2H), 3,04 (t, 2H, $J=7,5$ Гц), 4,01 (t,

2H, J=7,5 Гц), 4,06 (t, 2H, J=7 Гц), 7,46-7,55 (m, 3H), 7,98-8,02 (m, 2H).

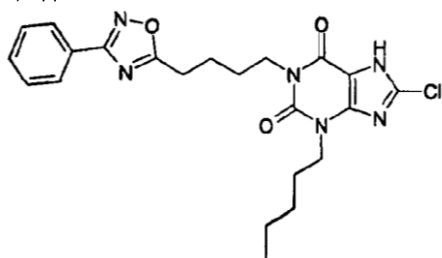
b) 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентанова кислота



Суміш етил 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноату (2,8 г, 7,55 ммоль), LiOH (542 мг, 22,7 ммоль), води (2,5 мл) і метанолу (50 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Суміш розподіляли між водою і EtOAc, і рН водної фази доводили до рН 4-5. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і упарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (2,18 г).

PX/MS: m/z 343 [MH]⁺, RT 2,69 хв.

Приклад 147: 8-хлор-3-пентил-1-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

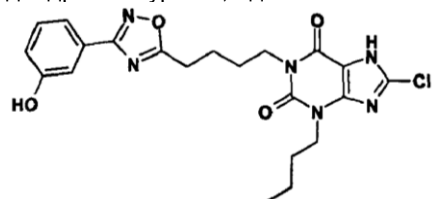


Суміш метил 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноату (50 мг, 0,13 ммоль), бензамідин оксиму (20 мг, 0,15 ммоль) і 21% розчину NaOEt в EtOH (76 мкл, 0,20 ммоль) в EtOH (1,5 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 10 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄) і концентрували. Очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (25 мг, 41%).

PX/MS: m/z 457 [MH]⁺, RT 3,7 хв.

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 0,82 (t, 3H, J=7 Гц), 1,25 (m, 4H), 1,66 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,04 (t, 2H, J=7 Гц), 3,92 (4H,m), 7,57 (m, 3H), 7,97 (m, 2H), 14,5 (br s, 1H).

Приклад 148: 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-(3-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

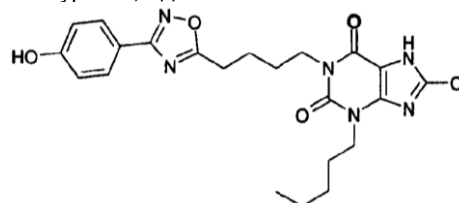


Суміш етил 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентаноату (50 мг,

0,13 ммоль), N,3-дигідроксибензолкарбоксимідаміду (25 мг, 0,16 ммоль), 21% розчину NaOEt в EtOH (55 мкл, 0,15 ммоль) і EtOH (1,5 мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 180°C протягом 10 хвилин. Додавали іншу аліквоту 21% розчину NaOEt в EtOH (55 мкл, 0,21 ммоль), і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 175°C протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини бежевого кольору (20 мг, 32%).

PX/MS: m/z 459 [MH]⁺, RT 3,3 хв.

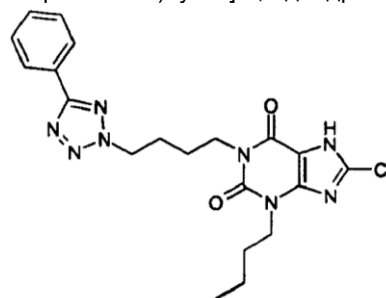
Приклад 149: 8-хлор-1-[4-[3-(4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Розчин 5-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентанової кислоти (50 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (2 мл) обробляли CDI (23 мг, 0,14 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали N,4-дигідроксибензолкарбоксимідамід (26 мг, 0,17 ммоль) і суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 15 хвилин. Після охолодження реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, концентрували й очищали за допомогою MDAP. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини бежевого кольору (17 мг, 26%).

PX/MS: m/z 473 [MH]⁺, RT 3,5 хвилин.

Приклад 150: 3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-феніл-2H-тетразол-2-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



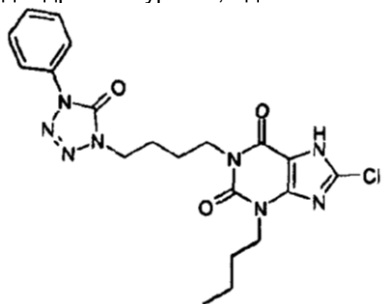
Суміш 4-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]бутил метансульфонату (50 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (45 мг, 0,14 ммоль) і ДМФ (3 мл) обробляли 5-феніл-1H-тетразолом (20 мг, 0,14 ммоль) і перемішували протягом 60 годин при 50°C. Після охолодження, суміш дегазували застосуванням вакууму, і потім подавали азот. Додавали Pd(PPh₃)₄ (20 мг, 0,017 ммоль) і суміш дегазували повторно. Додавали морфолін (150 мкл, 1,7 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 18 годин, потім розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, і водний шар знову екс-

трагували EtOAc. Об'єднані екстракти концентрували, з одержанням залишку жовтого кольору. Додавали MeOH, і потім продукт очищали на NH₂-пропіловій колонці, елюючи сумішшю 2% AcOH/MeOH. Додаткове очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору (15 мг, 29%).

PX/MS: m/z 443 [MH]⁺, RT 3,4 хв.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,86 (t, 3H, J=7 Гц), 1,26 (m, 2H), 1,59 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 3,90 (m, 4H), 4,76 (t, 2H, J=7 Гц), 7,54 (m, 3H), 8,02 (m, 2H), 14,4 (brs, 1H).

Приклад 151: 3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-оксо-4-феніл-4,5-дигідро-1H-тетразол-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



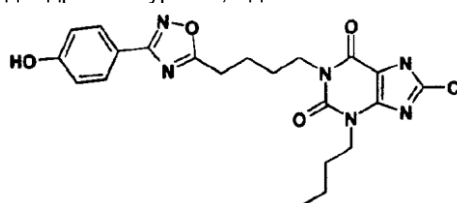
Суміш 4-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл]бутил метансульфонату (50 мг, 0,12 ммоль), Cs₂CO₃ (45 мг, 0,14 ммоль) і ДМФ (3 мл) обробляли 1-феніл-1,2-дигідро-5H-тетразол-5-оном (23 мг, 0,14 ммоль) і перемішували протягом 60 годин при 50°C. Після охолодження суміш дегазували із застосуванням вакууму і потім подавали азот. Додавали Pd(PPh₃)₄ (20мг, 0,017 ммоль) і суміш дегазували повторно. Додавали морфолін (150 мкл, 1,7 ммоль) і суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 18 годин, потім розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, і водний шар знову екстрагували EtOAc. Об'єднані екстракти концентрували з одержанням залишку

жовтого кольору. Додавали MeOH і потім продукт поміщали на амінопропілову колонку, елюючи сумішшю 2% AcOH/MeOH. Додаткове очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини бежевого кольору (27 мг, 51%). NB. обчислена 10% присутність О-алкілованої речовини.

PX/MS: m/z 459 [MH]⁺, RT 3,1хв.

¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,88 (t, 3H, J=7 Гц), 1,28 (m, 2H), 1,62 (m, 4H), 1,79 (m, 2H), 3,91 (m, 4H), 4,03 (m, 2H), 7,44 (m, 1H), 7,57 (m, 2H), 7,85 (m, 2H), 14,5 (br s, 1H).

Приклад 152: 3-бутил-8-хлор-1-[4-[3-(4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



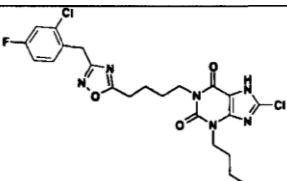
Розчин, що перемішується 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)пентанової кислоти (100 мг, 0,29 ммоль) в ДМФ (4 мл) обробляли CDI (52 мг, 0,32 ммоль). Через 1 годину додавали N-дигідроксибензолкарбонілід, і суміш нагрівали при 100°C протягом 6 годин. При охолодженні реакційну суміш розподіляли між 2M HCl (водна) і EtOAc. Органічний шар відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO₄) і концентрували. Очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді ясно-сірої твердої речовини (72 мг).

PX/MS: m/z 459 [MH]⁺, RT 3,27 хв.

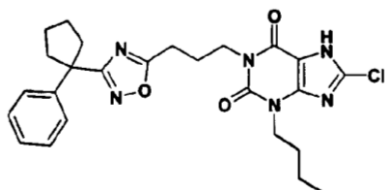
Наступні сполуки (таблиця 10) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 146, використовуючи відповідний амідоксим.

Таблиця 10

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/MS
153	<p>3-бутил-8-хлор-1-[4-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон</p>	48,4	m/z 457[MH] ⁺ RT 3,56 хв
154	<p>3-бутил-8-хлор-1-[4-[3-(4-фтор-феніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон</p>	35,8	m/z 461[MH] ⁺ RT 3,74 хв

155	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(4-{3-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	48,2	m/z 509[MH] ⁺ RT 3,74 хв
-----	--	------	--

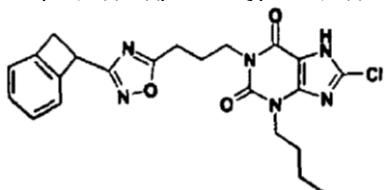
Порівняльний приклад А: 3-бутил-8-хлор-1-{3-[3-(1-фенілциклопентил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Етил 4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутаноат (53 мг, 0,15 ммоль), N-гідрокси-і-фенілциклопентанкарбоксимід (34 мг, 0,165 ммоль) і метоксид натрію (20 мг, 0,37 ммоль) у сухому MeOH (0,75 мл) нагрівали при 140°C у мікрохвильовій печі протягом 10 хвилин. Потім суміш розподіляли між етилацетатом і 2М HCl, органічну фазу упарювали і продукт очищали за допомогою MDAР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (29,1 мг).

PX/MS: m/z 497 [MH]⁺, RT 3,76 хв.

Приклад 156: 1-[3-(3-біцикло[4,2,0]окта-1,3,5-трієн-7-іл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

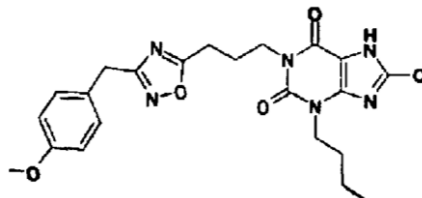


Цю сполуку одержували способом, аналогічним описаному в порівняльному прикладі А, використовуючи відповідний амідоксим.

Вихід (мг): 28,8.

PX/MS: m/z 455 [MH]⁺, RT 3,43 хв.

Приклад 157: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-{4-(метилокси)феніл}метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

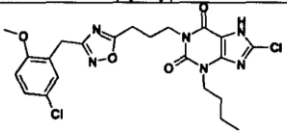
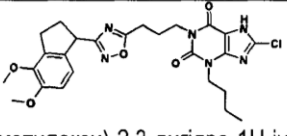


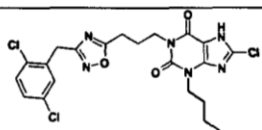
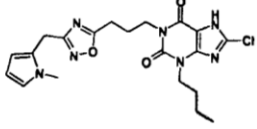
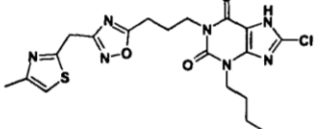
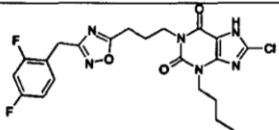
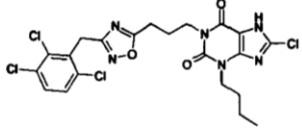
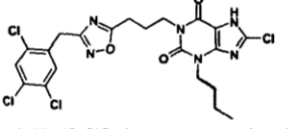
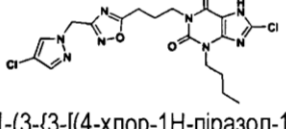
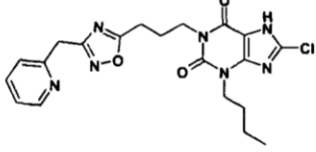
Одержували способом, аналогічним використуваному в прикладі 93, за винятком того, що використовували додаткову стадію кінцевого очищення за допомогою ВЕРХ. Вихід 6,0 мг.

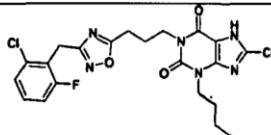
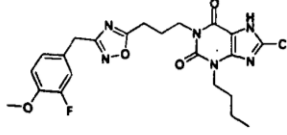
PX/MS: m/z 473 [MH]⁺, RT 3,27 хв.

Наступні сполуки (таблиця 11) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 75, використовуючи відповідний амідоксим [за винятком того, що в прикладі 162 сирий продукт перемішували в EtOH (0,75 мл) з 2М NaOH (0,5 мл) протягом ночі перед звичайною обробкою EtOAc/HCl і MDAР; сполуку прикладу 164 виділяли у вигляді домішки з одержання сполуки прикладу 165 і відокремлювали від неї за допомогою ВЕРХ, у прикладах 166 і 167, рН у процесі водної обробки доводили приблизно до 5 перед екстрагуванням; крім того, приклад 167 додатково очищали за допомогою оксиду кремнію SPE (2 г, DCM-MeOH 40:1 потім 20:1) після MDAР].

Таблиця 11

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/MS
158	 <p>3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-{5-хлор-2-(метилокси)феніл}метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	39,5	m/z 507 [MH] ⁺ RT 3,58 хв
169	 <p>1-[3-(3-[4,5-біс(метилокси)-2,3-дигідро-1Н-інден-1-іл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	35,8	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,41 хв

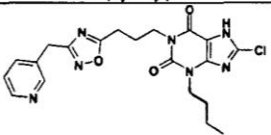
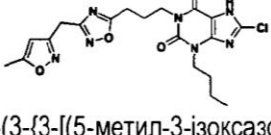
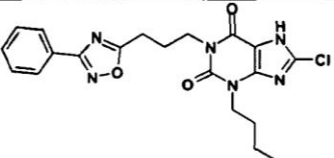
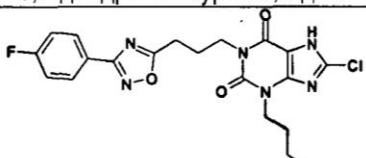
160	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2,5-дихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	9,7	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,63 хв
161	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(1-метил-1Н-піррол-2-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	18,0	m/z 446 [MH] ⁺ RT 3,15 хв
162	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(4-метил-1,3-тіазол-2-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	15,5	m/z 464 [MH] ⁺ RT 2,94 хв
163	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	33,5	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
164	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2,3,6-трихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	4,6	m/z 545 [MH] ⁺ RT 3,71 хв
165	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2,4,5-трихлорфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	17,7	m/z 545 [MH] ⁺ RT 3,79 хв
166	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(4-хлор-1Н-піразол-1-іл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	39,2	m/z 467 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
167	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2-піридиніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	23,6	m/z 444 [MH] ⁺ RT 2,92 хв

168	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(2-хлор-6-фторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	38,8	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,43 хв
169	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(3-фтор-4-(метилокси)феніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	27	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,31 хв

Наступні сполуки (таблиця 12) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 90, використовуючи відповідний амідоксим [за винятком того, що приклад 170 виконували в половину масштабу прикладу 90 і в процесі обробки водну фазу нейтралізували перед екстрагуванням; прик-

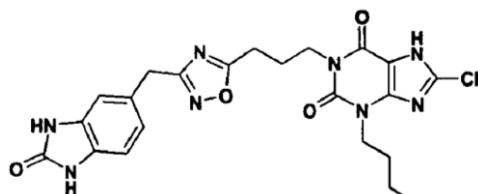
лад 171 виконували в половину масштабу прикладу 90 і сирій продукт перемішували з 2М NaOH (0,5 мл) у EtOH (1 мл) протягом 5 годин перед обробкою і MDAP, у прикладі 175 використовували 0,185 мл (0,5 ммоль) 21% NaOEt].

Таблиця 12

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/МС
170	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(3-піридиніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	20	m/z 444 [MH] ⁺ RT 2,74 хв
171	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-[(5-метил-3-ізоксазоліл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	7,2	m/z 448 [MH] ⁺ RT 3,13 хв
172	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	36,7	m/z 429 [MH] ⁺ RT 3,36 хв
173	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	41,1	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,42 хв

174		36,7	m/z 469 [MH] ⁺ RT 3,60 хв
175		47,0	m/z 503 [MH] ⁺ RT 3,14 хв
176		29,2	m/z 533 [MH] ⁺ RT 3,62 хв
177		29,8	m/z 500 [MH] ⁺ RT 3,01 хв
178		37,7	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,65 хв
179		47,5	m/z 493 [MH] ⁺ RT 3,69 хв

Приклад 180: 3-бутил-8-хлор-1-((3-((2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензімідазол-5-іл)метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурін-2,6-діон



Синтезували способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 99, за винятком того, що використовували додаткові 2 еквіваленти 21% етоксиду натрію (0,11 мл), час додаткового нагрівання складав 20 хвилин, і продукт виділяли фільтруванням з наступним розтиранням в порошок з гарячим MeOH. Вихід 14,5 мг.

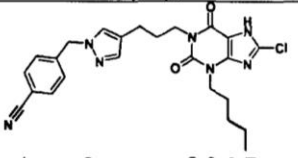
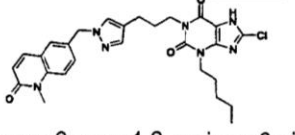
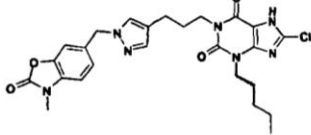
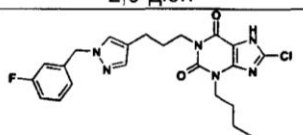
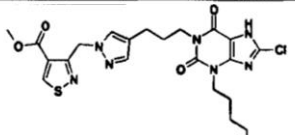
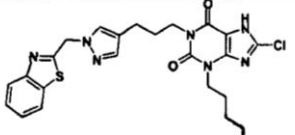
PX/MS: m/z 499 [MH]⁺, RT 2,78 хв.

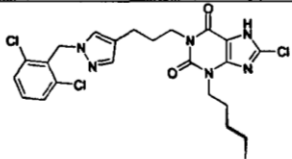
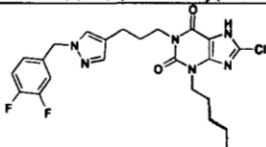
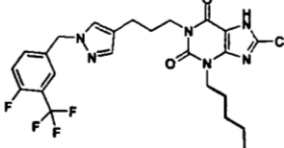
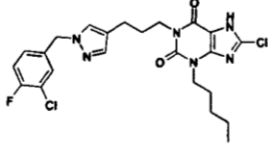
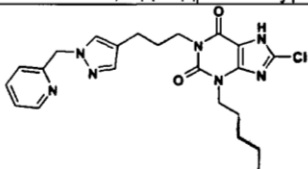
Наступні сполуки (таблиця 13) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 1 [за винятком того, що сполуки прикладів 181-186 були всі синтезовані в масштабі починаючи від 50 мг 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1H-піразол-4-

іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону; приклади 184, 186, 188, 189 і 190 додатково очищали за допомогою MDAP, потім амінопропіловий SPE; сполуку приклада 185 додатково очищали за допомогою рекристалізації з MeOH, потім амінопропіловий SPE; у прикладі 191 використовували 128

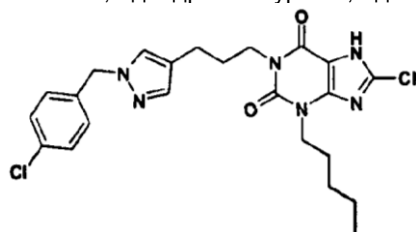
мг (1,2 ммоль) карбонату натрію; у процесі обробки водну фазу доводили до pH 6 перед екстрагуванням; і продукт очищали за допомогою MDAP, потім додатково ВЕРХ; у прикладі 184 тверді речовини, осаджені в процесі обробки, поєднували з екстрактами EtOAc перед SPE].

Таблиця 13

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/МС
181	 4-({4-[3-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пропіл]-1Н-піразол-1-іл}метил)бензонітрил	36,0	m/z 480 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
182	 8-хлор-1-(3-{1-[(1-метил-2-оксо-1,2-дигідро-6-хінолініл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	7,6	m/z 536 [MH] ⁺ RT 3,03 хв
183	 8-хлор-1-(3-{1-[(3-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1,3-бензоксазол-6-іл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	34,0	m/z 526 [MH] ⁺ RT 3,11 хв
184	 8-хлор-1-(3-{1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	26,2	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,38 хв
185	 метил3-({4-[3-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пропіл]-1Н-піразол-1-іл}метил)-4-ізотіазолкарбоксилат	16,2	m/z 520 [MH] ⁺ RT 3,12 хв
186	 1-{3-[1-(1,3-бензотіазол-2-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл}-8-хлор-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,0	m/z 512 [MH] ⁺ RT 3,36 хв

187		65,0	m/z 523, 525 [Cl ізотопи MH ⁺] RT 3,77 хв
188		35,0	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,61 хв
189		17,0	m/z 541 [MH] ⁺ RT 3,76 хв
190		27,0	m/z 507 [MH] ⁺ RT 3,73 хв
191		11,4	m/z 456 [MH] ⁺ RT 3,13 хв

Приклад 192: 8-хлор-1-(3-{1-[(4-хлорфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



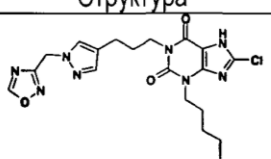
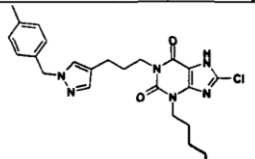
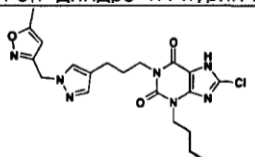
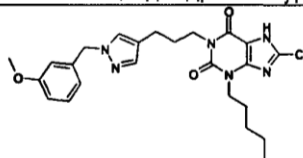
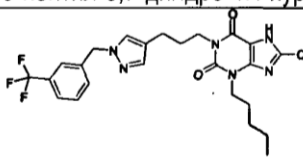
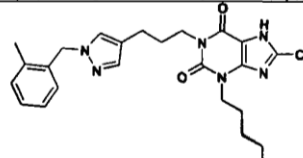
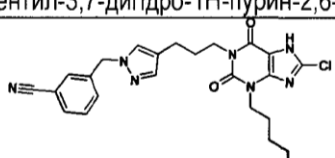
8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1H-піразол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон (50 мг, 0,123 ммоль) в сухому ДМФ (1,5 мл) перемішували з карбонатом натрію (75 мг, 0,708 ммоль) і 4-хлорбензил бромідом (150 мг, 0,73 ммоль) при 40°C протягом 18 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і водою, органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили й упарювали. Продукт очищали хроматографією з нормальними фазами на колонці із силікагелем (Companion System, градієнт EtOAc - циклогексан)

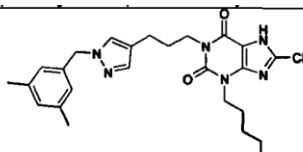
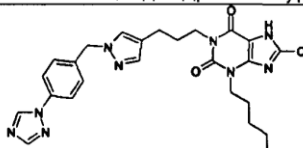
з одержанням олії (44 мг). Перемішували в дегазованому сухому ДМФ (1 мл) з тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (19 мг) і морфоліном (0,072 мл) в атмосфері азоту протягом 6 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і 2M HCl, і органічну фазу упарювали й очищали за допомогою звичайного способу амінопропілового SPE. Вихід 21,0 мг.

PX/MS: m/z 489 [MH]⁺, RT 3,59 хв.

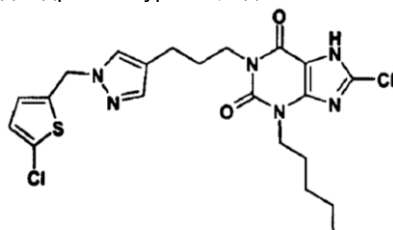
Наступні сполуки (таблиця 14) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 6 [за винятком того, що в прикладі 193 другу частину Pс)(PPh₃)₄ додавали через 5 годин, перемішування продовжували протягом ночі, і кінцеве очищення виконували за допомогою ВЕРХ; у прикладі 195 було потрібне додаткове очищення MDPAR; у прикладі 200 було потрібне додаткове очищення рекристалізацією з MeOH; у прикладі 201 було потрібне додаткове очищення розтиранням у порошок з MeOH].

Таблиця 14

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/MS
193	 <p>8-хлор-1-(3-[1-(1,2,4-оксадіазол-3-ілметил)-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	7,3	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,06 хв
194	 <p>8-хлор-1-(3-[1-[(4-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	23,7	m/z 469 [MH] ⁺ RT 3,49 хв
195	 <p>8-хлор-1-(3-[1-[(5-метил-3-ізоксазоліл)метил]-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	29,0	m/z 460 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
196	 <p>8-хлор-1-(3-[1-[[3-(метилокси)феніл]метил]-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	56,0	m/z 485 [MH] ⁺ RT 3,41 хв
197	 <p>8-хлор-3-пентил-1-(3-[1-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	47,0	m/z 523 [MH] ⁺ RT 3,61 хв
198	 <p>8-хлор-1-(3-[1-[(2-метилфеніл)метил]-1Н-піразол-4-іл]пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	44,0	m/z 469 [MH] ⁺ RT 3,54 хв
199	 <p>3-((4-[3-(8-хлор-2,6-діоксо-3-пентил-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пропіл]-1Н-піразол-1-іл)метил)бензонітрил</p>	51,0	m/z 480 [MH] ⁺ RT 3,32 хв

200	 <p>8-хлор-1-(3-{1-[(3,5-диметилфеніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон</p>	36,7	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,66 хв
201	 <p>8-хлор-3-пентил-1-[3-{1-[[4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон</p>	21,2	m/z 522 [MH] ⁺ RT 3,09 хв

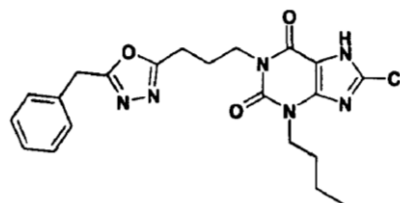
Приклад 202: 8-хлор-1-(3-{1-[(5-хлор-2-тієніл)метил]-1H-піразол-4-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



До 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-(1H-піразол-4-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (61 мг, 0,15 ммоль) в сухому ТГФ (1 мл) при -78°C в атмосфері азоту додавали трет-бутоксид калію (1 М в ТГФ, 0,15 мл), потім 2-хлор-5-(хлорметил)тіофен (25 мг, 0,15 ммоль). Перемішування продовжували при -78°C протягом 15 хвилин, потім при кімнатній температурі протягом 1 години, і нарешті при 60°C протягом 18 годин. Розчин дегазували і додавали морфолін (0,13 мл) і тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (35 мг), і перемішування продовжували протягом 6 годин. Додавали додатково реагенти (0,2 мл морфоліну, 50 мг Pd(PPh₃)₄) і перемішування продовжували протягом ночі. Обробляли розподілом між EtOAc і 2M HCl, органічну фазу упарювали й очищали звичайним способом амінопропілового SPE з наступним MDAP виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (5,1 мг).

PX/MS: m/z 495 [MH]⁺, RT 3,68 хв.

Приклад 203: 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-1-[3-{5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл}пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

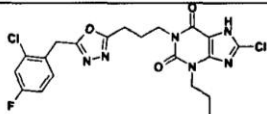
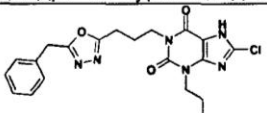
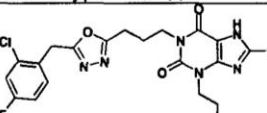
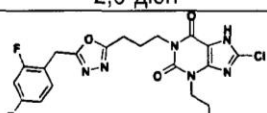
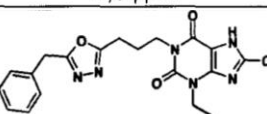


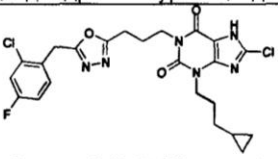
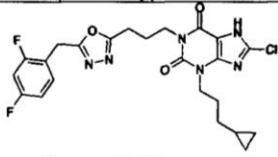
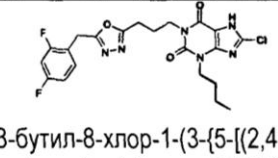
До 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (99 мг, 0,35 ммоль) в сухому ДМФ (2 мл) додавали карбонат цезію (137 мг, 0,42 ммоль), потім розчин 2-(3-хлорпропіл)-5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазолу (99 мг, 0,42 ммоль) в сухому ДМФ (1 мл). Суміш перемішували в атмосфері азоту, і нагрівали при 55°C протягом 2,5 годин, потім перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш дегазували з багаторазовим вакуумуванням і подачею азоту, і потім додавали тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (81 мг, 0,07 ммоль) і морфолін (0,305 мл, 3,5 ммоль), і перемішування продовжували протягом 5 годин, додавали EtOAc і 2M HCl, і суміш перемішували протягом 20 хвилин, потім фільтрували. Органічну фазу відокремлювали й упарювали, і продукт очищали за допомогою амінопропіл SPE (5 г) промиваючи сумішшю ТГФ-МеОН (1:1), потім МеОН і елюючи кислий продукт сумішшю DCM-МеОН (1:1), що містить додатково 5% AcOH. Продукт, отриманий таким чином, додатково очищали MDAP з виходом зазначеної в заголовку сполуки (92 мг).

PX/MS: m/z 443 [MH]⁺, RT 3,18 хв.

Наступні сполуки (таблиця 15) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 203, за винятком того, що сполуку прикладу 211 додатково очищали за допомогою ВЕРХ.

Таблиця 15

Приклад	Структура продукту	Попередник ксантину	Алкілюючий агент	Вихід (мг)	LC/ MS
204	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлор-4-фторфеніл)-метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (99 мг)	2-[(2-хлор-4-фторфеніл-етил]-5-(3-хлорпропіл)-1,3,4-оксадіазол (121 мг)	90	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,34 хв
205	 <p>8-хлор-3-пентил-1-{3-[5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (104 мг)	2-(3-хлорпропіл)-5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол (99 мг)	98	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
206	 <p>8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}-пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (104 мг)	2-[(2-хлор-4-фторфеніл)-метил]-5-(3-хлорпропіл)-1,3,4-оксадіазол (121 мг)	98	m/z 509 [MH] ⁺ RT 3,52 хв
207	 <p>8-хлор-1-(3-{5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (104 мг)	2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол (111 мг)	43	m/z 493 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
208	 <p>8-хлор-3-(3-циклопропіл-пропіл)-1-{3-[5-(феніл-метил)-1,3,4-оксадіазол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-(3-циклопропіл-пропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (108 мг)	2-(3-хлорпропіл)-5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол (99 мг)	95	m/z 469 [MH] ⁺ RT 3,34 хв

209	 <p>8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}-пропіл)-3-(3-цикло-пропілпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-(3-циклопропілпропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (108 мг)	2-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-5-(3-хлорпропіл)-1,3,4-оксадіазол (121 мг)	99	m/z 521 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
210	 <p>8-хлор-3-(3-циклопропілпропіл)-1-(3-{5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	8-хлор-3-(3-циклопропілпропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (108 мг)	2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол (111 мг)	49	m/z 505 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
211	 <p>3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (99 мг)	2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол (111 мг)	38,9	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,31 хв

Синтез проміжних сполук хлорпропіл 1,3,4-оксадіазолу з таблиці 15:

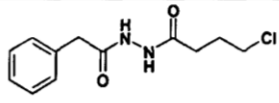
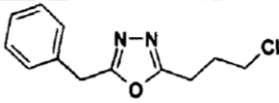
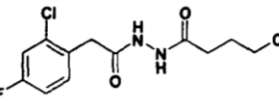
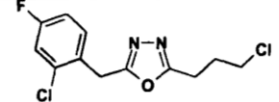
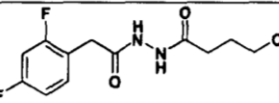
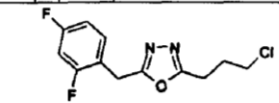
2-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-5-(3-хлорпропіл)-1,3,4-оксадіазол

2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол

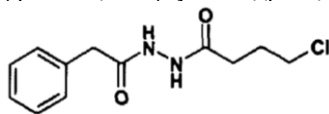
2-(3-хлорпропіл)-5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол

Діацил гідразини (500 мг, синтез нижче) перемішували в сухому толуолі (4 мл) і додавали окси-

хлорид фосфору (4 мл). Суміші нагрівали при 90°C протягом 2 годин, потім залишали охолоджуватися, і розчинники упарювали. Залишки розчиняли в сухому толуолі, упарювали і потім розподіляли між EtOAc і водним NaHCO₃. Органічні фази промивали насиченим сольовим розчином, сушили над Na₂SO₄ і упарювали з одержанням необхідних оксадіазолів у вигляді безбарвних олій. Їх додатково не очищали, однак взаємодіяли безпосередньо з ксантинами, як описано вище.

Діацилгідразин	Продукт оксадіазолу	Вихід (мг)	PX/MS
 <p>4-хлор-N'-(фенілацетил)-бутаногідрозид</p>	 <p>2-(3-хлорпропіл)-5-(фенілметил)-1,3,4-оксадіазол</p>	446	m/z 237 [MH] ⁺ RT 2,94 хв
 <p>4-хлор-N'-[(2-хлор-4-фторфеніл)-ацитил]бутаногідрозид</p>	 <p>2-[(2-хлор-4-фторфеніл)метил]-5-(3-хлорпропіл)-1,3,4-оксадіазол</p>	405	m/z 289 [MH] ⁺ RT 3,17 хв
 <p>4-хлор-N'-[(2,4-дифторфеніл)-ацитил]бутаногідрозид</p>	 <p>2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол</p>	333	m/z 273 [MH] ⁺ RT 3,03 хв

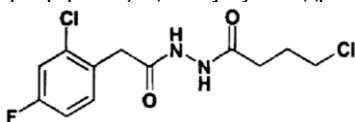
Одержання
(фенілацетил)бутаногідразиду



До 4-хлорбутирил хлориду (1,12 мл, 10 ммоль) в сухому DCM (10 мл) додавали по краплинах протягом 40 хвилин суміш фенілоцетового гідразиду (1,5 г, 10 ммоль) і DIPEA (1,77 мл, 10,2 ммоль) в сухому DCM (40 мл) при кімнатній температурі. Одержували щільний осад білого кольору. Через ще 20 хвилин додавали 2М HCl (30 мл) і зазначену в заголовку сполуку (тверду речовину білого кольору) відфільтровували, промивали водою і сушили (2,24 г).

PX/MS: m/z 255 [MH]⁺, RT 2,20 хв.

Одержання 4-хлор-N-[(2-хлор-4-фторфеніл)ацетил]-бутангідразиду



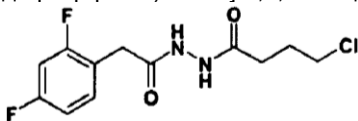
(i) Розчин 2-хлор-4-фторфенілацетил хлориду (10 ммоль) в сухому DCM (15 мл) додавали протягом 20 хвилин до суміші трет-бутил карбазату (1,32 г, 10 ммоль) і DIPEA (1,77 мл, 10,2 ммоль) в сухому DCM (20 мл). Після перемішування протягом ще 2 годин суміш промивали 1М HCl, потім водним розчином NaHCO₃. На цій стадії осаджувалася тверда речовина білого кольору, яку відфільтровували, промивали водою і DCM, потім сушили з одержанням 1,1-диметилетил 2-[(2-хлор-4-фторфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилату (1,94 г).

(ii) Цю сполуку (1,92 г, 6,34 ммоль) суспендували в діоксані (2 мл) і додавали 4М HCl в діоксані (5 мл). Утворювався щільний осад білого кольору. Через 1 годину суміш розподіляли між EtOAc і насиченим водним NaHCO₃, і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і упарювали з одержанням 2-(2-хлор-4-фторфеніл)ацетогідразиду у вигляді білої твердої речовини (1,07 г).

(iii) Суміш 2-(2-хлор-4-фторфеніл)ацетогідразиду (909 мг, 4,5 ммоль) і DIPEA (0,817 мл, 4,7 ммоль) в сухому DCM (65 мл) додавали протягом 20 хвилин до 4-хлорбутирил хлориду (0,505 мл, 4,5 ммоль) в сухому DCM (5 мл). Через 1,5 години додавали 2М HCl і осаджений 4-хлор-N-[(2-хлор-4-фторфеніл)ацетил]бутангідрозид відфільтровували, промивали водою і сушили (1,24 г).

PX/MS: m/z 307 [MH]⁺, RT 2,61хв.

Одержання 2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазолу



(i) До суміші трет-бутил карбазату (1,32 г, 10 ммоль) і DIPEA (1,77 мл, 10,2 ммоль) у сухому DCM (20 мл) протягом 10 хвилин додавали розчин 2,4-дифторфенілацетил хлориду (10 ммоль) в сухому DCM (15 мл). Після перемішування протягом

1,5 години, суміш промивали з 1М HCl, потім водним NaHCO₃. Органічну фазу упарювали з одержанням 1,1-диметилетил 2-[(2,4-дифторфеніл)ацетил]гідразинкарбоксилату у вигляді білої твердої речовини.

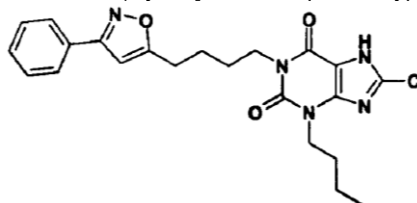
(ii) 1,1-диметилетил 2-[(2,4-дифторфеніл)ацетил]-гідразинкарбоксилат (10 ммоль) в діоксані (5 мл) перемішували з 4М HCl в діоксані (8 мл) протягом 1,5 годин. Суміш розподіляли між EtOAc і насиченим водним NaHCO₃, і органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином, сушили (Na₂SO₄) і упарювали. Реакція не була закінчена, тому залишок перемішували знову з 4М HCl в діоксані (10 мл) протягом 2,5 годин. Вищеописана обробка давала 2-(2,4-дифторфеніл)ацетогідрозид у вигляді твердої речовини (570 мг).

(iii) Суміш 2-(2,4-дифторфеніл)ацетогідрозиду (570 мг, 3,06 ммоль) і DIPEA (0,553 мл, 3,2 ммоль) в сухому DCM (30 мл) додавали до 4-хлорбутирил хлориду (0,343 мл, 3,06 ммоль) в сухому DCM (5 мл) протягом 15 хвилин. Відразу утворювався осад білого кольору. Після перемішування протягом 1 години додавали 2М HCl (20 мл) і твердий 2-(3-хлорпропіл)-5-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,3,4-оксадіазол відфільтровували, промивали водою і сушили (726 мг).

PX/MS: m/z 291 [MH]⁺, RT 2,45 хв.

Приклад 212: 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-5-ізоксазоліл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

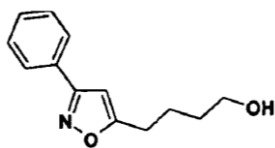
а) 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-5-ізоксазоліл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон (100 мг, 0,354 ммоль) і 4-(3-феніл-5-ізоксазоліл)-1-бутанол (77 мг, 0,355 ммоль) розчиняли в сухому ТГФ (4 мл) в атмосфері азоту. Додавали розчин дибензилазодикарбоксилату (94%, 224 мг, 0,708 ммоль) в сухому ТГФ (2 мл). Суміш охолоджували до 0°C і додавали розчин трифенілфосфіну (185 мг, 0,708 ммоль) в сухому ТГФ (1 мл). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при 0°C, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш дегазували, потім перемішували з морфоліном (0,308 мл) і тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (82 мг) протягом 4,5 годин. Додавали ще 60 мг тетракис(трифенілфосфін)паладія(0) і перемішування продовжували протягом ночі. Реакційну суміш обробляли розподілом між EtOAc і 2М HCl, органічну фазу упарювали й очищали за допомогою амінопропілового SPE (5 г), промиваючи за допомогою амінопропілового ТГФ-MeOH (1:1), MeOH, і елюючи сумішшю DCM-MeOH (1:1), що містить 5% АсОН. Додаткове очищення за допомогою MDAР давало зазначену в заголовку сполуку (56 мг).

PX/MS: m/z 442 [MH]⁺, RT 3,59 хв.

б) 4-(3-Феніл-5-ізоксазоліл)-1-бутанол

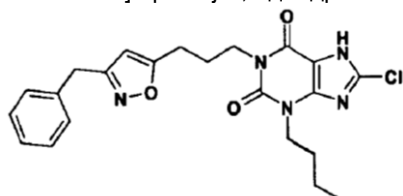


До N-гідроксибензолкарбоксимідоїл хлориду (622 мг, 4 ммоль) в сухому DCM (6 мл) додавали 5-гексин-1-ол (431 мг, 4,4 ммоль). Суміш охолоджували до 0°C в атмосфері азоту, при цьому по краплинах протягом 10 хвилин додавали триетиламін (0,612 мл, 4,4 ммоль). Перемішували протягом ще 20 хвилин при 0°C, потім при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш промивали водою й органічною фазою упарювали. Продукт очищали за допомогою оксиду кремнію SPE (20 г), елюючи EtOAc-циклогексан (1:2, потім 3:1) з одержанням воскоподібної твердої речовини білого кольору (443 мг).

PX/MS: m/z 218 [MH]⁺, RT 2,74 хв.

Приклад 213: 3-бутил-8-хлор-1-[3-(3-(фенілметил)-5-ізоксазоліл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон

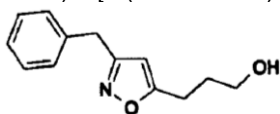
а) 3-бутил-8-хлор-1-[3-[3-(фенілметил)-5-ізоксазоліл]-пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон



Одержували способом, аналогічним способу одержання 3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-5-ізоксазоліл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (приклад 213), використовуючи половину молярних величин, виходячи з 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (50 мг, 0,177 ммоль) і 3-[3-(фенілметил)-5-ізоксазоліл]-1-пропанолу (38,4 мг, 0,177 ммоль). Вихід 24,2 мг.

PX/MS: m/z 442 [MH]⁺, RT 3,43 хв.

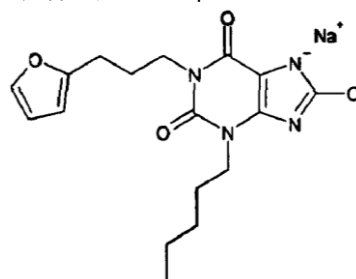
б) 3-[3-(Фенілметил)-5-ізоксазоліл]-1-пропанол



Синтезували способом, аналогічним для 4-(3-феніл-5-ізоксазоліл)-1-бутанолу, використовуючи N-гідрокси-2-фенілетанамідоїл хлорид (253 мг, 1,5 ммоль) і 4-пентил-1-ол (139 мг, 1,65 ммоль). Вихід 61 мг ясно-жовтої олії.

PX/MS: m/z 218 [MH]⁺, RT 2,62 хв.

Порівняльний приклад В: 8-хлор-1-[3-(2-фураніл)пропіл]-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон, сіль натрію



У циліндричну посудину GreenHouse™, обладнаний мішалкою, завантажували 0,25 мл аліквоти 0,54М розчину 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діону (0,13 ммоль) в ТГФ. До суміші додавали 3-(2-фураніл)-1-пропанол (21 мг, 0,16 ммоль, 1,2 екв.) в ТГФ (0,25 мл), потім 0,25 мл аліквоти 0,71 М розчину біс(1,1-диметилетил) (Е)-1,2-діазендікарбоксилату (0,18 ммоль) в ТГФ, і потім 0,25 мл аліквоти 0,71 М розчину трифенілфосфіну (0,18 ммоль) в ТГФ. Розчин перемішували в GreenHouse™ в атмосфері азоту протягом 16 годин. До суміші додавали ще 0,25 мл аліквоти 1,4 М розчину біс(1,1-диметилетил) (Е)-1,2-діазендікарбоксилату (0,36 ммоль) в ТГФ і потім ще 0,25 мл аліквоти 1,4 М розчину трифенілфосфіну (0,36 ммоль) в ТГФ. Суміш перемішували протягом 16 годин у потоці азоту.

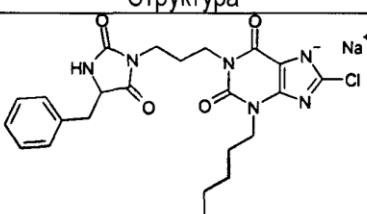
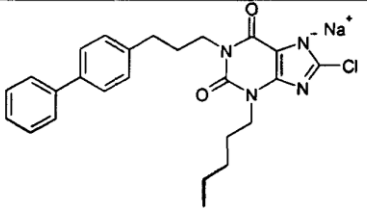
До суміші, що перемішували протягом 16 годин у потоці азоту, додавали тетракис(трифенілфосфін)паладій(0) (16 мг, 0,014 ммоль) і морфолін (0,12 мл, 1,35 ммоль). Реакційну суміш концентрували в атмосфері азоту, і сиру речовину розчиняли у водному розчині NaOH (0,5 мл, 2М). Отриманий розчин очищали, використовуючи амінопропіловий SPE (елюючи AcOH в DCM і MeOH). Додаткове очищення, використовуючи C18 SPE (елюючи сумішшю води, аміаку і MeCN), давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді чистої смолистої речовини (22 мг, 45%).

PX/MS: m/z 365 [MH]⁺, RT 3,48 хв.

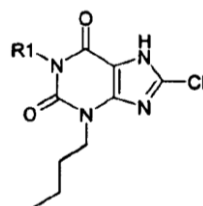
¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,85 (t, 3H, J=7 Гц), 1,35-1,19 (m, 4H), 1,62 (m, 2H), 1,79 (m, 2H), 2,59 (t, 2H, J=8 Гц), 3,93 -3,80 (m, 4H), 6,14 (d, 1H, J=3 Гц), 6,32 (dd, 1H, J=3 і 2 Гц), 7,48 (d, 1H, J=2 Гц).

Наступні сполуки (таблиця 16) одержували способом аналогічним описаному в порівняльному прикладі В.

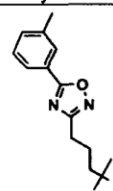
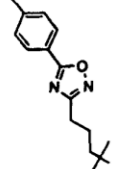
Таблиця 16

Приклад	Структура	Вихід (мг)	PX/МС
214	 <p>8-хлор-1-{3-[2,5-діоксо-4-(фенілметил)-1-імідазол ідиніл]пропіл}-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон, сіль натрію</p>	9	m/z 487 [MH] ⁺ RT 3,15 хв
215	 <p>1-[3-(4-біфеніл)пропіл]-8-хлор-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон, сіль натрію</p>	19	m/z 451 [MH] ⁺ RT 4,06 хв

Наступні сполуки (таблиця 17) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 113, з відповідних кислот і (1Z)-4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1H-пурин-1-іл)-N-гідроксибутанімідаміду.



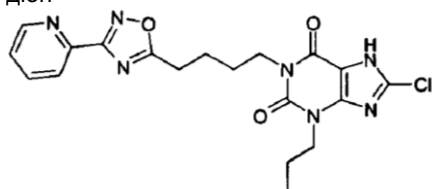
Таблиця 17

Приклад	Назва	Сполука: R1 =	PX/МС
216	3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон		m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,47 хв
217	3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-(4-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон		m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,34 хв

218	3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-[4-(диметиламіно)феніл]метил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон		m/z 486 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
219	3-бутил-8-хлор-1-[3-[5-(3-тієнілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон		m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
220	3-бутил-8-хлор-1-[3-[5-(1Н-індол-3-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон		m/z 482 [MH] ⁺ RT 3,29 хв

Приклад 221: 8-хлор-3-пропіл-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

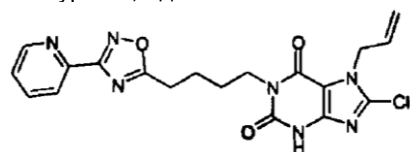
а) 8-хлор-3-пропіл-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (40 мг, 0,09 ммоль) в ДМФ (3 мл) обробляли карбонатом калію (15 мг, 0,11 ммоль) і 1-йодпропаном (19 мг, 0,11 ммоль). Суміш нагрівали при 40°C протягом 3 годин, потім при 70°C протягом ще 3 годин. Суміш охолоджували і дегазували послідовним застосуванням вакууму і газоподібного азоту. Потім суміш обробляли розчином тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (10 мг, 0,009 ммоль) і морфоліну (0,1 мл, 1,2 ммоль), і далі перемішували протягом ночі. Суміш упарювали і розподіляли між хлороформом (2 мл) і водою (2 мл). Водну фазу екстрагували додатково кількістю хлороформу (2 мл), і об'єднані органічні речовини упарювали, і залишок розчиняли в метанолі (2 мл). Розчин наносили на 1 г амінопропілового SPE, і елюювали метанолом, а потім 5% оцтовою кислотою в метанолі. Фракції, що містять продукт, поєднували й упарювали, і продукт додатково очищали за допомогою MDAP з одержанням 8-хлор-3-пропіл-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (1,4 мг) у вигляді білої твердої речовини.

PX/MS: m/z 430 [MH]⁺, RT 2,84 хв.

б) 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Суспензію

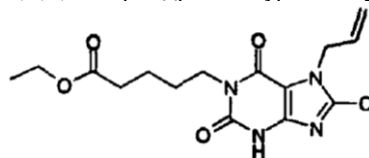
N-гідрокси-2-піридинкарбоксимідаміду (1,15 г, 8,4 ммоль) в безводному ТГФ (20 мл) обробляли метоксидом натрію (0,38 г, 7,0 ммоль), і суміш перемішували протягом 5 хвилин. Суміш обробляли етил 5-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пентаноатом (2 г, 5,6 ммоль) і перемішували протягом близько 5 хвилин до розчинення всіх речовин. Потім суміш герметично закривали і нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 15 хвилин, потім охолоджували і розподіляли між етилацетатом (100 мл) і насиченим водним бікарбонатом натрію (50 мл). Водну фазу екстрагували додатково кількістю етилацетату (50 мл), і об'єднані органічні фракції сушили (MgSO₄), фільтрували й упарювали. Продукт очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнтне елювання сумішшю від 1:9 етилацетат/циклогексан до етилацетату з одержанням 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-1-[4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (1,49 г) у вигляді білої твердої речовини.

PX/MS: m/z 428 [MH]⁺, RT 2,70 хв.

Аналогічним способом одержували 8-хлор-1-(3-[3-([2,4-дифторфеніл]метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон, використовуючи етил 4-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]бутаноат.

PX/MS: m/z 463 [MH]⁺, RT 3,09 хв.

с) етил 5-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пентаноат



Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-([2-(триметилсиліл)-етил]окси)метил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (10 г, 28 ммоль) в ДМФ (10 мл) обробляли карбонатом калію (4,8 г, 35 ммоль) і етил 5-бромпентаноатом (6,5 г, 31 ммоль), і потім нагрівали до 70°C протягом 3 годин, охолоджували й упарювали. Залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу сушили (MgSO₄), фільтрували й упарювали і сиру проміжну сполуку розчиняли в дихлорметані (90

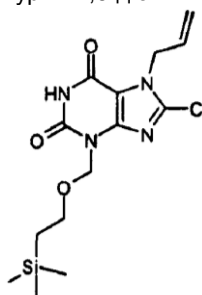
мл), обробляли трифтороцтовою кислотою (17 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали толуол (50 мл) і суміш упарювали досуха. Продукт очищали флеш-хроматографією, використовуючи градієнт елювання від циклогексану до етилацетату з одержанням 8,65 г етил 5-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пентаноату у вигляді білої твердої речовини.

РХ/МС: m/z 355 $[M]^+$, RT 2,75 хвилин.

Аналогічним способом одержували етил 4-[8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]бутаноат.

РХ/МС: m/z 341 $[M]^+$, RT 2,61хв.

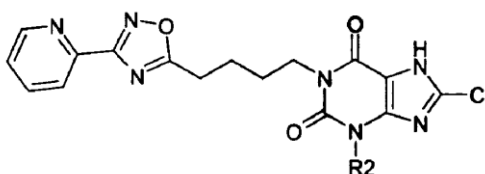
d) 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-((2-(триметилсиліл)етил)-окси)метил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



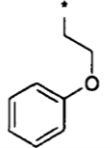
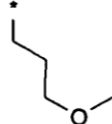
До розчину 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (5 г, 22,1 ммоль) в ДМФ (80 мл) додавали хлорид 2-2-(триметилсиліл)етоксиметилу (4,3 мл, 24,2 ммоль) і карбонат натрію (2,6 г, 24,2 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом ночі додавали додатково хлорид 2-2-(триметилсиліл)етоксиметилу (4,3 мл, 24,2 ммоль) і карбонат натрію (1,3 г, 12,1 ммоль), і перемішування продовжували протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розподіляли між 5% водним розчином LiCl і етилацетатом. Органічний екстракт відокремлювали, промивали насиченим сольовим розчином, сушили ($MgSO_4$) і концентрували. Очищення хроматографією Biotage™, використовуючи картридж на основі оксиду кремнію, елюючи 1:4-1:2 етилацетат/циклогексан, давало зазначену в заголовку сполуку (3,14 г, 40%). m/z 374 $[MNH_4]^+$.

Наступні сполуки (таблиця 18) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 221, з 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону і відповідного алкілуючого агента.

Таблиця 18



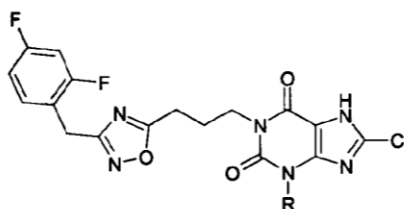
Приклад	R ² =	Назва	Вихід (мг)	m/z	RT (хв)
222		8-хлор-3-метил-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,7	402	2,53
223		8-хлор-3-етил-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,4	416	2,66
224		8-хлор-3-(2-метилпропіл)-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,0	444	2,99
225		8-хлор-3-(3-метилбутил)-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,6	458	3,21
226		8-хлор-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,1	498	3,07

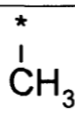
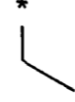

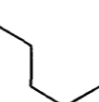
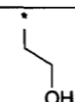
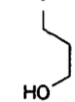
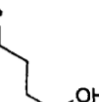
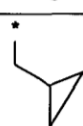
227		8-хлор-3-[2-(фенілокси)етил]-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,7	508	3,11
228		8-хлор-3-[3-(метилокси)пропіл]-1-{4-[3-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,0	460	2,65

Наступні сполуки (таблиця 19) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 221, з 8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,2,4-

оксадіазол-5-іл}пропіл)-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону і відповідного алкілуючого агента

Таблиця 19

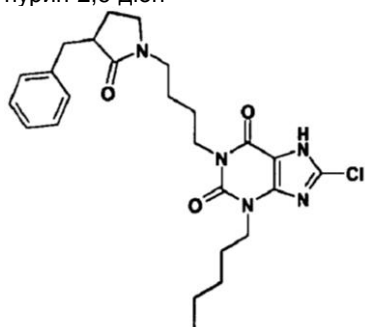


Приклад	R2 =	Назва	Вихід (мг)	m/z	RT (хв)
229		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-метил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,7	437	2,92
230		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,4	451	3,06
231		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,2	465	3,22
232		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,6	493	3,54
233		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(2-гідроксіетил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,7	467	2,72
234		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(3-гідроксипропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,0	481	2,77
235		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(4-гідроксибутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,4	495	2,80
236		8-хлор-3-(циклопропілметил)-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,8	477	3,30

237		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(2-метилпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	3,5	479	3,36
238		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(3-метилбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	3,1	493	3,53
239		8-хлор-3-(циклобутилметил)-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,2	491	3,45
240		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	3,0	533	3,39
241		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,7	519	3,34
242		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-[2-(фенілокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,6	543	3,44
243		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-[2-(етилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,8	495	3,11
244		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-[2-(метилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,6	481	2,98
245		8-хлор-1-(3-{3-[(2,4-дифторфеніл)-метил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}пропіл)-3-[3-(метилокси)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	2,1	495	3,04

Приклад 246: 8-хлор-1-{[2-оксо-3-(фенілметил)-1-пірролідиніл]бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-1-{4-[2-оксо-3-(фенілметил)-1-пірролідиніл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

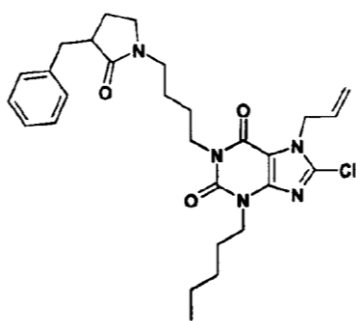


Розчин 8-хлор-1-{4-[2-оксо-3-(фенілметил)-1-пірролідиніл]бутил}-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-

дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,35 г, 0,67 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,082 г, 0,07 ммоль) і морфолін (0,6 мл, 6,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) дегазували (вакуумування з наступним додаванням азоту × 3), потім перемішували протягом 4 годин. Потім розчин завантажували в амінопропіл SPE (5 г) і елюювали спочатку MeOH, потім сумішшю 5%AcOH/MeOH з одержанням зазначеної в заголовку сполуки, яка містить невелику кількість домішки. Додаткове очищення через оксид кремнію (10 г SPE, градієнтне елюювання сумішшю ефір/етил ацетат 1:0 - 0:1) давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді чистої олії (0,10 г, 31%).

PX/MS: m/z 486 [MH]⁺

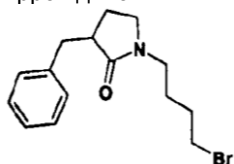
б) 8-хлор-1-{4-[2-оксо-3-(фенілметил)-1-пірролідиніл]-бутил}-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Одержували способом, аналогічним для 8-хлор-1-(2-гідрокси-6-фенілгексил)-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, використовуючи 1-(4-бромбутил)-3-(фенілметил)-2-пірролідинон як алкілюючий агент, карбонат калію як основу, і нагріваючи при 50°C протягом 18 годин. Вихід 86%.

PX/MS: m/z 526 [MH]⁺

с) 1-(4-бромбутил)-3-(фенілметил)-2-пірролідинон

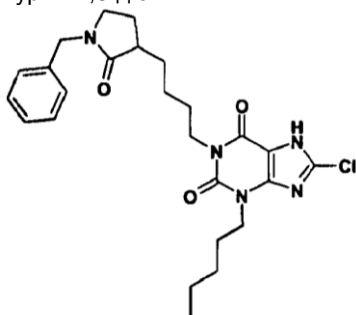


До розчину 3-(фенілметил)-2-пірролідинону (0,23 г, 1,3 ммоль) і 1,4-дибромбутану (0,57 г, 4,2 ммоль) в ДМФ (5 мл) додавали трет-бутоксид натрію (0,151 г, 1,6 ммоль) і розчин перемішували протягом 18 годин. Розчин концентрували і залишки піддавали хроматографії через оксид кремнію (20 г SPE, елюючи спочатку циклогексаном, потім DCM) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної олії, що містить невелику кількість ДМФ (0,25 г, 61%).

PX/MS: m/z 311 [MH]⁺

Приклад 247: 8-хлор-1-(4-[2-оксо-1-(фенілметил)-3-пірролідиніл]бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 8-хлор-1-[4-[2-оксо-1-(фенілметил)-3-пірролідиніл]-бутил]-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

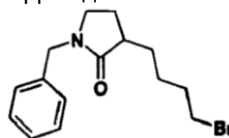


До розчину 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,086 г, 0,29 ммоль) і 3-(4-бромбутил)-1-(фенілметил)-2-пірролідинону (0,17 г, 0,55 ммоль, 1:1 суміш з 2-(фенілметил)-2-азаспіро[4,4]нонан-1-оном) в ТГФ (5 мл) додавали карбонат калію (0,08 г, 0,58 ммоль), і суміш нагрівали і перемішували при 50°C протягом 18 годин. Розчин залишали охолоджува-

тися, потім дегазували (послідовне вакуумування з додаванням азоту × 3) і додавали Pd(PPh₃)₄ (0,09 г, 0,077 ммоль), потім морфолін (0,2 мл, 2,2 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Розчин розподіляли між етилацетатом і розведеним HCl, і органічні речовини промивали насиченим сольовим розчином, сушили і концентрували. Очищення залишків, використовуючи амінопропіл SPE (5 г), елюючи спочатку MeOH, потім 5% AcOH/MeOH давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді жовтої олії, яку залишали кристалізуватися в ефірі (0,031 г, 22%).

PX/MS: m/z 486 [MH]⁺

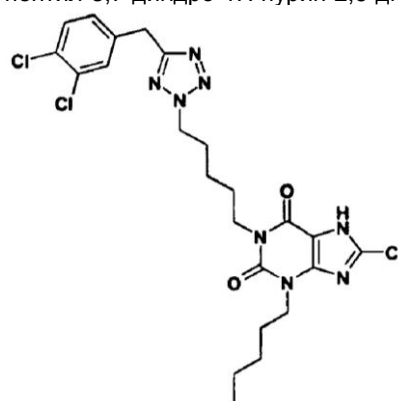
б) 3-(4-Бромбутил)-1-(фенілметил)-2-пірролідинон



До розчину 1-(фенілметил)-2-пірролідинону (0,47 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (10 мл) при -78°C протягом 5 хвилин додавали гексаметилдисилілазин літію (2,8 мл, 2,7 ммоль, 1 М розчин). Через 15 хвилин додавали 1,4-дибромбутан (0,32 мл, 2,7 ммоль), і розчин залишали нагріватися до кімнатної температури протягом 2 годин, потім перемішували протягом ще 18 годин. Розчин розподіляли між етилацетатом і водою, і органічні речовини виділяли, сушили і концентрували. Хроматографія на оксиді кремнію (20 г SPE), елюючи циклогексаном, потім DCM і, нарешті, ефіром давала чисту олію, яка являла собою суміш 1:1 зазначеної в заголовку сполуки і 2-(фенілметил)-2-азаспіро[4,4]нонан-1-ону (0,17 г). Її використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

PX/MS: m/z 310, 312 [MH]⁺

Порівняльний приклад С: 8-хлор-1-(5-{[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пентил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

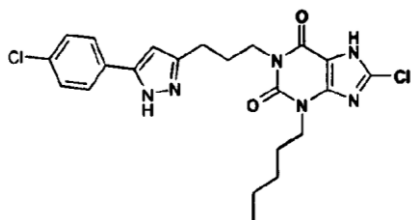


До розчину 8-хлор-3-пентил-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (0,18 г, 0,61 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 5-{[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}-1-пентанол (0,191 г, 0,61 ммоль; одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 35), трифенілфосфін (0,36 г, 1,3 ммоль) і нарешті дибензилазодикарбосилат (0,40 г, 1,3 ммоль). Розчин перемішували протягом 18 годин, після чого дода-

вали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,16 г, 0,137 ммоль), потім морфолін (0,75 мл, 8,3 ммоль), і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Розчин поміщали на амінопропіловий SPE (5 г) і елюювали MeOH, потім 5%AcOH/MeOH, з виходом зазначеної в заголовку сполуки, яка містить невелику кількість домішок. Додаткова хроматографія (оксид кремнію SPE, 20 г), елюючи ефіром, давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,061 г, 18%).

PX/МС: m/z 553 $[\text{MH}]^+$

Приклад 248: 8-хлор-1-{3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-іл]пропіл}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон

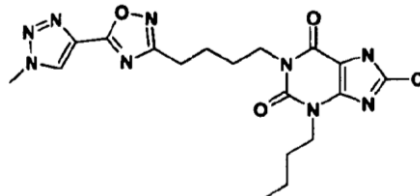


Одержували способом, аналогічним для 8-хлор-1-(5-{5-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пентил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діону (порівняльний приклад С), використовуючи 3-[5-(4-хлорфеніл)-1Н-піразол-3-іл]-1-пропанол. Кінцевий продукт промивали ефіром з

виходом зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору (30%).

PX/МС: m/z 475 $[\text{MH}]^+$

Приклад 249: 3-бутил-8-хлор-1-(4-[5-(1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон



Розчин 1-метил-1Н-1,2,3-триазол-4-карбонової кислоти (18 мг, 0,14 ммоль) в ДМФ (0,5 мл) обробляли CDI (23 мг, 0,14 ммоль) при кімнатній температурі протягом 1 години. До суміші додавали розчин (1Z)-5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурін-1-іл)-N-гідроксипентанімідаміду (50 мг, 0,14 ммоль) в ДМСО (0,4 мл), потім нагрівали до 100°C протягом 18 годин. Реакційну суміш очищали МДАР з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (18 мг).

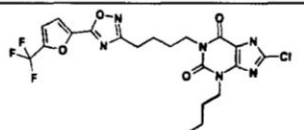
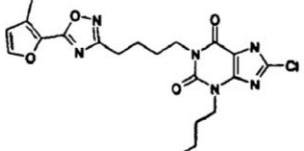
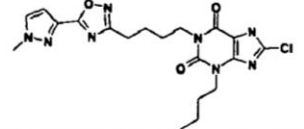
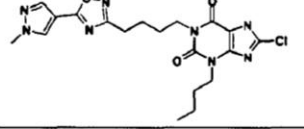
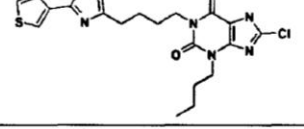
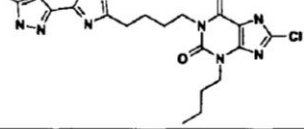
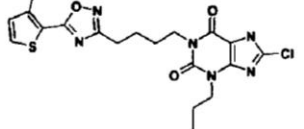
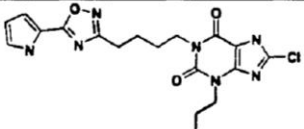
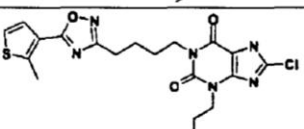
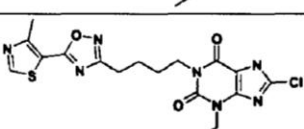
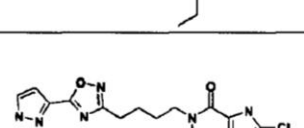
PX/МС: m/z 448 $[\text{MH}]^+$, RT 2,86 хв.

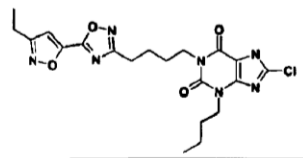
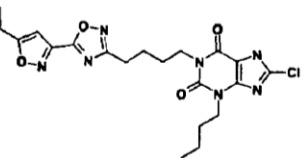
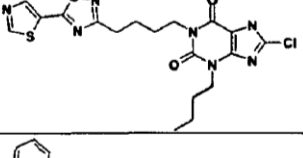
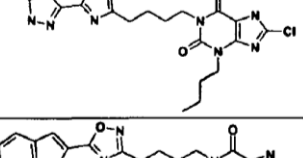
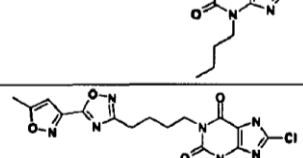
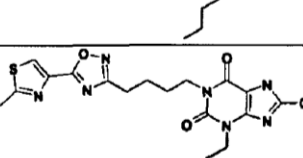
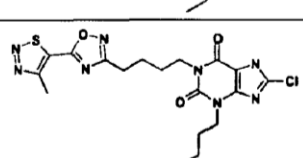
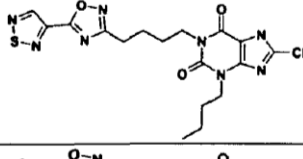
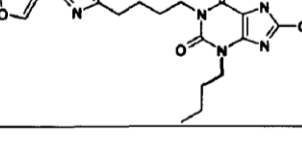

Наступні сполуки (таблиця 20) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 249, використовуючи відповідну карбонову кислоту.

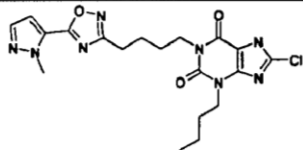
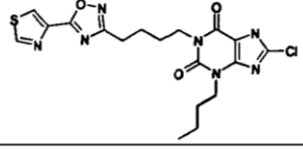
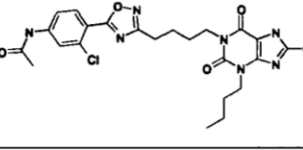
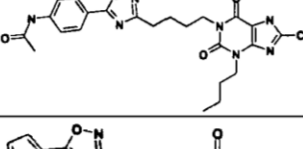
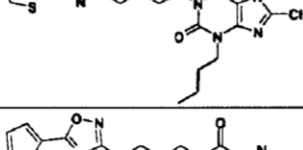
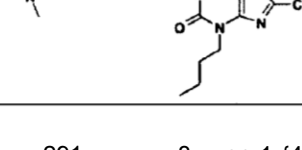
Таблиця 20

Приклад	Структура	Назва	Вихід (мг)	PX/МС
250		3-бутил-8-хлор-1-(4-[5-(1Н-імідазол-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	16	m/z 433 $[\text{MH}]^+$ RT 2,79 хв
251		3-бутил-8-хлор-1-(4-[5-[4-(трифторметил)-1Н-піразол-5-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	19	m/z 501 $[\text{MH}]^+$ RT 3,28 хв
252		3-бутил-8-хлор-1-(4-[5-(2-хлор-3-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	26	m/z 483 $[\text{MH}]^+$ RT 3,59 хв

253		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-метил-5-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25	m/z 448 [MH] ⁺ RT 3,21 хв
254		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1-метил-1Н-імідазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	16	m/z 447 [MH] ⁺ RT 2,74 хв
255		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1-метил-1Н-імідазол-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	9	m/z 447 [MH] ⁺ RT 2,91 хв
256		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1Н-1,2,4-триазол-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	10	m/z 434 [MH] ⁺ RT 2,73 хв
257		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(5-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17	m/z 450 [MH] ⁺ RT 3,34 хв
258		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-фураніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	26	m/z 433 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
259		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(5-метил-2-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	29	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,61 хв
260		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-хлор-4-метил-2-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	30	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,76 хв
261		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(4-метил-1,3-оксазол-5-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25	m/z 448 [MH] ⁺ RT 3,13 хв
262		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23	m/z 434 [MH] ⁺ RT 3,20 хв
263		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(5-хлор-2-фураніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	27	m/z 467 [MH] ⁺ RT 3,51 хв

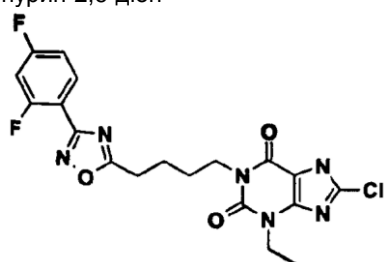
264		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[5-(трифторметил)-2-фураніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	27	m/z 501 [MH] ⁺ RT 3,61 хв
265		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[3-метил-2-фураніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	27	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,43 хв
266		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[1-метил-1H-піразол-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	25	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,02 хв
267		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[1-метил-1H-піразол-4-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	8	m/z 447 [MH] ⁺ RT 2,99 хв
268		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[3-тієніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	19	m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,43 хв
269		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[5-метил-1H-піразол-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	26	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,03 хв
270		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[3-метил-2-тієніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	27	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,62 хв
271		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[1H-пірол-2-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	13	m/z 432 [MH] ⁺ RT 3,26 хв
272		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[2-метил-3-тієніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	18	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,64 хв
273		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[4-метил-1,3-тіазол-5-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	24	m/z 464 [MH] ⁺ RT 3,26 хв
274		3-бутил-8-хлор-1-(4-{5-[1H-піразол-3-іл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	20	m/z 433 [MH] ⁺ RT 3,00 хв

275		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-етил-5-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	20	m/z 462 [MH] ⁺ RT 3,43 хв
276		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(5-етил-3-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23	m/z 462 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
277		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1,3-тіазол-5-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	20	m/z 450 [MH] ⁺ RT 3,13 хв
278		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1Н-індазол-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	24	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,50 хв
279		1-{4-[5-(1-бензофуран-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	6	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,72 хв
280		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(5-метил-3-ізоксазоліл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	13	m/z 448 [MH] ⁺ RT 3,30 хв
281		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-метил-1,3-тіазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	20	m/z 464 [MH] ⁺ RT 3,14 хв
282		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(4-метил-1,2,3-тіадіазол-5-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	14	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
283		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1,2,5-тіадіазол-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	24	m/z 451 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
284		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-фураніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21	m/z 433 [MH] ⁺ RT 3,29 хв

285		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1-метил-1Н-піразол-5-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,22 хв
286		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1,3-тіазол-4-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	20	m/z 450 [MH] ⁺ RT 3,06 хв
287		N-(4-{3-[4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}-3-хлорфеніл)ацетамід	23	m/z 534 [MH] ⁺ RT 3,44 хв
288		N-(4-{3-[4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}феніл)ацетамід	16	m/z 500 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
289		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	27	m/z 449 [MH] ⁺ RT 3,45 хв
290		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1-метил-1Н-піррол-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	15	m/z 446 [MH] ⁺ RT 3,45 хв

Приклад 291: 8-хлор-1-{4-[3-(2,4-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

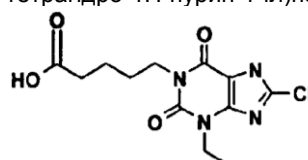
а) 8-хлор-1-{4-[3-(2,4-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Розчин 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанової кислоти (0,05 г, 0,16 ммоль) в ДМСО (1 мл) обробляли CDI (0,029 г, 0,18 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім суміш обробляли 2,4-дифторбензамідоксимом (0,03 г, 0,18 ммоль) і потім нагрівали до 120°C протягом 30 хвилин. Продукт очищали від суміші, яка не прореагувала, використовуючи MDAP. Фракції, що містять продукт, упарювали в потоці азоту, і отриману безбарвну смолу розтирали в ефірі і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (50 мг, 70%).

PX/MC: m/z 451 [MH]⁺, RT 2,23 хв.

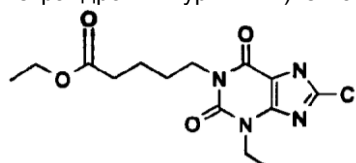
б) 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота



Розчин етил 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаноату (2,3 г, 6,7 ммоль) в метанолі (75 мл) обробляли водою (3 мл) і гідроксидом літію (0,481 г, 20,1 ммоль), і суміш перемішували при 40°C протягом 17 годин. Суміш упарювали досуха, і залишок обробляли 50 мл етилацетату і 50 мл води. 2 фази розділяли, і водну фазу підкисляли до pH 5, використовуючи 2М водний розчин соляної кислоти. Осаджений продукт відфільтровували і сушили з виходом 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанової кислоти у вигляді білої твердої речовини (1,99 г, 95%).

PX/MC: m/z 315 [MH]⁺, RT 2,34 хв.

с) етил 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаноат



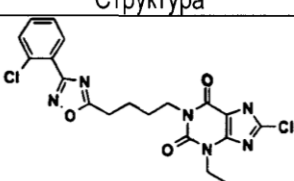
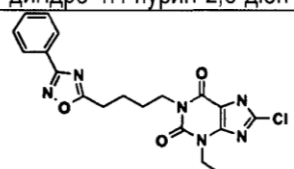
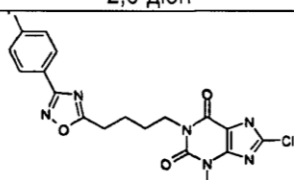
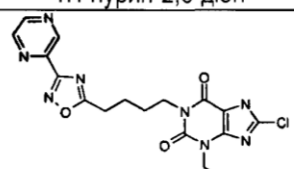
Розчин 8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (3 г, 11,8 ммоль) в ДМФ (40 мл) обробляли карбонатом калію (1,9 г, 14,1 ммоль) і етил 5-бромпентаноатом (2,24 мл, 14,1 ммоль), і суміш нагрівали в атмосфері азоту при 70°C протягом 5 годин, і потім охолоджували. Суміш дегазували багаторазовим застосуванням вакууму з наступним закачуванням газоподібного азоту, і потім обробляли тетра-кис(трифенілфосфін)паладієм(0) (1,36 г, 1,1 ммоль) і морфоліном (10,3 мл, 118 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 4 годин, і потім упарювали досуха. Залишок розподі-

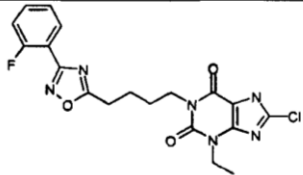
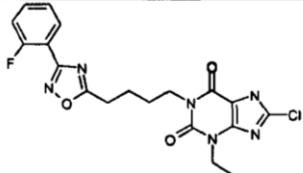
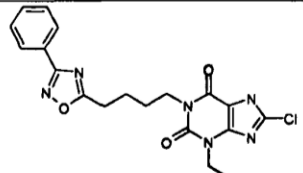
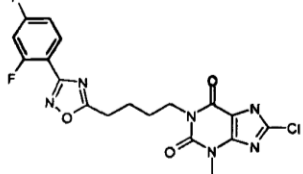
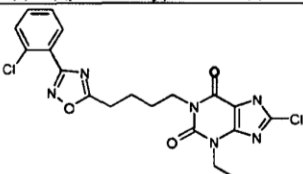
ляли між 100 мл етилацетату і 100 мл води. Водну фазу повторно екстрагували 100 мл етилацетату, і об'єднані органічні речовини сушили над сульфатом магнію, фільтрували й упарювали. Залишок розтирали в діетиловому ефірі, фільтрували і сушили з одержанням сполуки етил 5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаноату у вигляді білої твердої речовини (2,3 г, 57%).

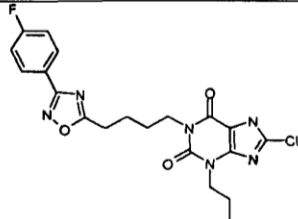
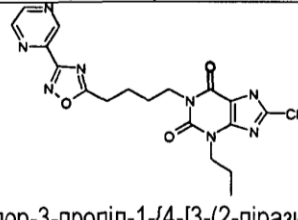
PX/МС: m/z 343 [МН]⁺, RT 2,73 хв.

Наступні сполуки (таблиця 21) одержували способом, аналогічним способу, описаному в прикладі 291.

Таблиця 21

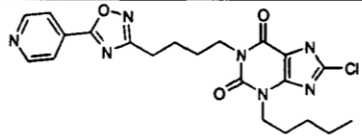
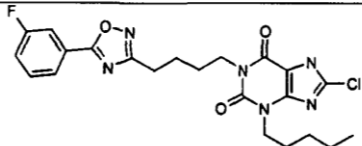
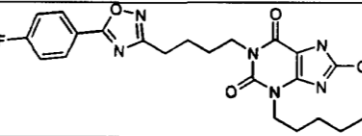
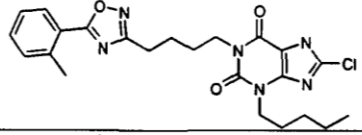
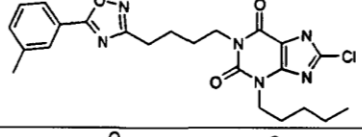
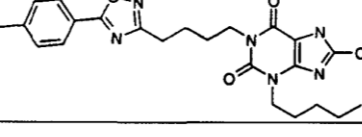
Приклад	Структура	Попередник	Вихід (мг)	PX/МС
292	 8-хлор-1-[4-[3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	33	m/z 449 [МН] ⁺ RT 3,27 хв
293	 8-хлор-1-[4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил]-3-етил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	32	m/z 415 [МН] ⁺ RT 3,22 хв
294	 8-хлор-3-етил-1-[4-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	31	m/z 433 [МН] ⁺ RT 3,26 хв
295	 8-хлор-3-етил-1-[4-[3-(2-піразиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	2	m/z 417 [МН] ⁺ RT 2,54 хв

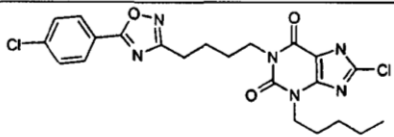
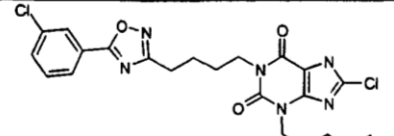
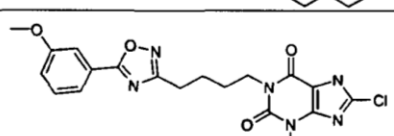
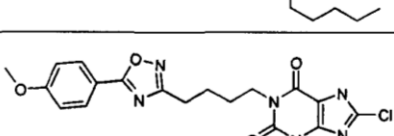
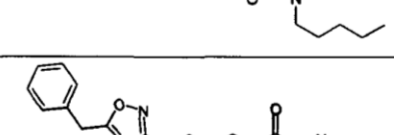
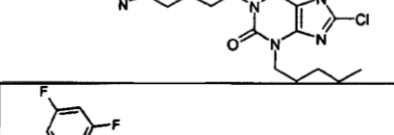
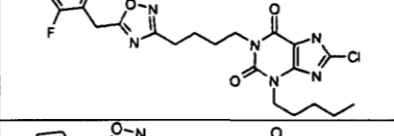
296	 <p>8-хлор-3-етил-1-{4-[3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-етил-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	38	m/z 433 [MH] ⁺ RT 3,12 хв
297	 <p>8-хлор-1-{4-[3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	29	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,28 хв
298	 <p>8-хлор-1-{4-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)бутил}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	11	m/z 429 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
299	 <p>8-хлор-1-{4-[3-(2,4-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	32	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
300	 <p>8-хлор-1-{4-[3-(2-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	25	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,40 хв

301	 <p>8-хлор-1-{4-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	26	m/z 447 [MH] ⁺ RT 3,44 хв
302	 <p>8-хлор-3-пропіл-1-{4-[3-(2-піразиніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон</p>	5-(8-хлор-3-пропіл-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентанова кислота	25	m/z 431 [MH] ⁺ RT 3,09 хв

Наступні сполуки (таблиця 22) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 127, використовуючи відповідну кислоту.

Таблиця 22

Приклад	Структура	Назва	Вихід (мг)	PX/MC
303		8-хлор-3-пентил-1-{4-[5-(4-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	8,0	m/z 458 [MH] ⁺ RT 3,25 хв
304		8-хлор-1-{4-[5-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	9,1	m/z 475 [MH] ⁺ RT 3,73 хв
305		8-хлор-1-{4-[5-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	16,1	m/z 475 [MH] ⁺ RT 3,69 хв
306		8-хлор-1-{4-[5-(2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	22,9	m/z 471 [MH] ⁺ RT 3,82 хв
307		8-хлор-1-{4-[5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,0	m/z 471 [MH] ⁺ RT 3,81 хв
308		8-хлор-1-{4-[5-(4-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25,0	m/z 471 [MH] ⁺ RT 3,80 хв

309		8-хлор-1-(4-[5-(4-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	16,6	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,89 хв
310		8-хлор-1-(4-[5-(3-хлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	12,8	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,91 хв
311		8-хлор-1-(4-[5-[3-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23,0	m/z 487 [MH] ⁺ RT 3,71 хв
312		8-хлор-1-(4-[5-[4-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	15,8	m/z 487 [MH] ⁺ RT 3,67 хв
313		8-хлор-3-пентил-1-(4-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]-бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,0	m/z 471 [MH] ⁺ RT 3,55 хв
314		8-хлор-3-пентил-1-(4-[5-[(2,4,6-трифторфеніл)метил]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	29,3	m/z 525 [MH] ⁺ RT 3,62 хв
315		8-хлор-3-пентил-1-(4-[5-(3-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	8,2	m/z 458 [MH] ⁺ RT 3,23 хв

Наступні сполуки (таблиця 23) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 19, використовуючи відповідну тетразол і 3-[3-алкіл-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-

тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пропілметансульфонат. МДАР використовували для додаткового очищення цих сполук недостатньо чистих після хроматографії з нормальними фазами.

Таблиця 23

Приклад	Структура	Назва	Вихід (мг)	PX/МС
316		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-метилфеніл)-метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	35,1	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,4 хв
317		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[4-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	43,6	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,52 хв
318		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[4-(метилокси)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	38,2	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
319		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2-фторфеніл)-метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	13,7	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,07 хв

320		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(3-фторфеніл)-метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	15,0	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
321		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(4-фторфеніл)-метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	17,7	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
322		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(2-хлорфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	8,4	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,17 хв
323		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(3-хлорфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	16,4	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
324		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(4-хлорфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	17,0	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,24 хв
325		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(2-метилфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	15,1	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,15 хв
326		3-бутил-8-хлор-1-(3-{[(3-метилфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	18,6	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,18 хв

327		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(4-метилфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	16,3	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,19 хв
328		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[3-(трифторметил)-феніл]метил}-1H-тетразол-1-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	17,7	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
329		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[4-(трифторметил)-феніл]метил}-1H-тетразол-1-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	21,6	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
330		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[2-(метилокси)феніл]-метил}-1H-тетразол-1-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	16,3	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
331		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{[4-(метилокси)феніл]-метил}-1H-тетразол-1-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	20,8	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,05 хв
332		3-бутил-8-хлор-1-[3-5-(2-тієнілметил)-1H-тетразол-1-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	11,8	m/z 448 [MH] ⁺ RT 3,02 хв
333		3-бутил-8-хлор-1-(3-{5-[(2,6-дихлорфеніл)метил]-1H-тетразол-1-іл}пропіл)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	12,4	m/z 512 [MH] ⁺ RT 3,27 хв

334		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-[[4-(трифторметил)феніл]-метил]-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	15,5	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,38 хв
335		8-хлор-1-(3-{5-[(2-хлорфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,6	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,00 хв
336		8-хлор-1-(3-{5-[(3-хлорфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	7,1	m/z 463 [MH] ⁺ RT 3,06 хв
337		8-хлор-1-(3-{5-[(2-метилфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	7,2	m/z 443 [MH] ⁺ RT 2,97 хв
338		8-хлор-1-(3-{5-[(3-метилфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,7	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,01 хв
339		8-хлор-1-(3-{5-[(4-метилфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,5	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,01 хв
340		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-[[3-(трифторметил)феніл]метил]-1Н-тетразол-1-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	3,3	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,16 хв

341		8-хлор-1-(3-{5-[(2-метилфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	24,1	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,20 хв
342		8-хлор-1-(3-{5-[(2-фторфеніл)метил]-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,3	m/z 447 [MH] ⁺ RT 2,89 хв
343		8-хлор-3-пропіл-1-(3-{5-(2-тієнілметил)-1Н-тетразол-1-іл}пропіл)-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,2	m/z 435 [MH] ⁺ RT 2,83 хв
344		8-хлор-1-[3-(5-{4-(метилокси)феніл}метил)-1Н-тетразол-1-іл]пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,2	m/z 459 [MH] ⁺ RT 2,87 хв
345		8-хлор-1-[3-(5-{4-(метилокси)феніл}метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,7	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,07 хв
346		8-хлор-1-[3-(5-{2-(метилокси)феніл}метил)-1Н-тетразол-1-іл]пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	1,9	m/z 459 [MH] ⁺ RT 2,92 хв
347		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{2-фтор-4-(трифторметил)-феніл}метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	24,5	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,22 хв
348		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-{5-фтор-2-(трифторметил)-феніл}метил)-2Н-тетразол-2-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25,3	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,51 хв

349		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-((3-фтор-4-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	11,5	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,56 хв
350		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-((3,4,5-трифтор-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,4	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,45 хв
351		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-((3-((трифтор-метил)окси)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	27,2	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,55 хв
352		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-((3-фтор-5-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	19,8	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,56 хв
353		1-[3-(5-((2,4-біс-(трифторметил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)-пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	36,6	m/z 579 [MH] ⁺ RT 3,72 хв
354		1-[3-(5-((2,5-біс-(трифторметил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)-пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	50,3	m/z 579 [MH] ⁺ RT 3,65 хв
355		8-хлор-1-[3-(5-((4-фтор-2-(трифтор-метил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)-пропіл]-3-(4,4,4-трифтор-бутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	25,0	m/z 583 [MH] ⁺ RT 3,50 хв
356		8-хлор-1-[3-(5-((4-фтор-2-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-[2-(метилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	23,0	m/z 531 [MH] ⁺ RT 3,16 хв
357		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]-1-[3-(5-((4-фтор-2-(трифторметил)феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)-пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	13,1	m/z 545 [MH] ⁺ RT 3,30 хв

358		8-хлор-1-[3-(5-([4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	36,3	m/z 569 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
359		8-хлор-1-[3-(5-([4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	32,0	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,37 хв
360		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-([4-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	30,3	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,53 хв
361		1-[3-(5-([3,5-біс-(трифторметил)феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-8-хлор-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	22,9	m/z 565 [MH] ⁺ RT 3,54 хв
362		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-([4-((трифтор-метил)окси)-феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,6	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,42 хв
363		8-хлор-1-[3-(5-([2-хлор-6-фторфеніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	12,4	m/z 481 [MH] ⁺ RT 3,20 хв
364		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-([2-(трифторметил)-феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,7	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,26 хв
365		8-хлор-1-[3-(5-([3,5-дифторфеніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,6	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,16 хв
366		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-([2-((трифторметил)окси)феніл]метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	22,3	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,27 хв

367		8-хлор-1-[3-(5-([2-фтор-4-(трифторметил)феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	9,7	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
368		8-хлор-1-[3-(5-([5-фтор-2-(трифторметил)феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	26,8	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,26 хв
369		8-хлор-1-[3-(5-([3-фтор-4-(трифторметил)феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	20,7	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,31хв
370		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-([3,4,5-трифторфеніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	10,2	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
371		8-хлор-3-пропіл-1-[3-(5-([3-((трифторметил)окси)-феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	9,8	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
372		8-хлор-1-[3-(5-([2,4-дихлорфеніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	27,6	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
373		8-хлор-1-[3-(5-([3-фтор-5-(трифторметил)-феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	17,6	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
374		1-[3-(5-([2,4-біс-(трифторметил)феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-8-хлор-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	21,0	m/z 565 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
375		1-[3-(5-([2,5-біс-(трифторметил)феніл]метил)-2H-тетразол-2-іл)пропіл]-8-хлор-3-пропіл-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	9,7	m/z 565 [MH] ⁺ RT 3,50 хв

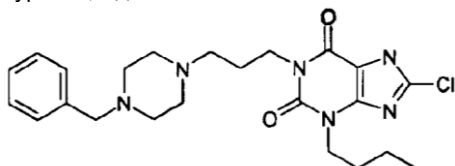
376		1-[3-(5-((3,5-біс-(трифторметил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	28,1	m/z 579 [MH] ⁺ RT 3,68 хв
377		3-бутил-8-хлор-1-[3-(5-((4-((трифторметил)окси)-феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	32,1	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,57 хв
378		8-хлор-1-[3-(5-((4-фторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-[2-(метилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	15,0	m/z 463 [MH] ⁺ RT 2,89 хв
379		8-хлор-3-[2-(етилокси)-етил]-1-[3-(5-((4-фторфеніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	12,6	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,03 хв
380		8-хлор-1-[3-(5-((4-фторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	17,8	m/z 501 [MH] ⁺ RT 3,21 хв
381		8-хлор-3-[2-(метилокси)етил]-1-[3-(5-((2-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	14,2	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
382		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]-1-[3-(5-((2-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	20,8	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,18 хв
383		8-хлор-1-[3-(5-((2-(трифторметил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	35,8	m/z 551 [MH] ⁺ RT 3,35 хв
384		8-хлор-3-[2-(метилокси)етил]-1-[3-(5-((3-(трифторметил)-феніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурін-2,6-діон	15,3	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,14 хв

385		8-хлор-1-((3-((3- (трифторметил)феніл)- метил)-2Н-тетразол-2- іл)пропіл)-3-(3,3,3- трифторпропіл)-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	29,4	m/z 551 [MH] ⁺ RT 3,42 хв
386		8-хлор-1-((3-((2,4- дифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-[2- (метилокси)етил]-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	17,8	m/z 481 [MH] ⁺ RT 2,96 хв
387		8-хлор-1-((3-((2,4- дифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-[2- (етилокси)етил]-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	14,4	m/z 495 [MH] ⁺ RT 2,86 хв
388		8-хлор-1-((3-((2,4- дифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-(3,3,3- трифторпропіл)-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	29,9	m/z 519 [MH] ⁺ RT 3,19 хв
389		8-хлор-3-[2-(метилокси)-етил]- 1-((3-((2,4,6- трифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3,7- дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	21,3	m/z 499 [MH] ⁺ RT 2,93 хв
390		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]- 1-((3-((2,4,6-трифтор- феніл)метил)-2Н-тетразол-2- іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н- пурин-2,6-діон	15,5	m/z 513 [MH] ⁺ RT 2,93 хв
391		8-хлор-1-((3-((2,4,6- трифторфеніл)-метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-(3,3,3- трифторпропіл)-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	32,3	m/z 537 [MH] ⁺ RT 3,29 хв
392		8-хлор-1-((3-((3,4- дифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-[2- (метилокси)етил]-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	14,5	m/z 481 [MH] ⁺ RT 2,97 хв
393		8-хлор-1-((3-((3,4- дифторфеніл)метил)-2Н- тетразол-2-іл)пропіл)-3-[2- (етилокси)етил]-3,7-дигідро- 1Н-пурин-2,6-діон	7,2	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,06 хв

394		8-хлор-1-(3-{5-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	27,8	m/z 519 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
395		8-хлор-1-(3-{5-[(2,5-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-[2-(метилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,1	m/z 481 [MH] ⁺ RT 2,89 хв
396		8-хлор-1-(3-{5-[(2,5-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-[2-(етилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	13,5	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,05 хв
397		8-хлор-3-[2-(етилокси)-етил]-1-[3-(5-{[3-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	14,6	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,26 хв
398		8-хлор-3-(4,4,4-трифторбутил)-1-[3-(5-{[4-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	12,1	m/z 565 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
399		8-хлор-3-[2-(метилокси)етил]-1-[3-(5-{[4-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	17,3	m/z 513 [MH] ⁺ RT 3,17 хв
400		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]-1-[3-(5-{[4-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	15,2	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,30 хв
401		8-хлор-3-(4,4,4-трифторбутил)-1-[3-(5-{[2-(трифторметил)-феніл]метил}-2Н-тетразол-2-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	5,8	m/z 565 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
402		8-хлор-1-(3-{5-[(2,5-дифторфеніл)метил]-2Н-тетразол-2-іл}пропіл)-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	14,7	m/z 533 [MH] ⁺ RT 3,34 хв

403		8-хлор-1-((3-((4-(трифторметил)феніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл)-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	26,1	m/z 551 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
404		8-хлор-1-((3-((2,5-дифторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл)-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	18,0	m/z 519 [MH] ⁺ RT 3,29 хв
405		8-хлор-1-((3-((2-фторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл)-3-[2-(метилокси)етил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	3,4	m/z 463 [MH] ⁺ RT 2,84 хв
406		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]-1-((3-((2-фторфеніл)-метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	8,2	m/z 477 [MH] ⁺ RT 2,85 хв
407		8-хлор-1-((3-((2-фторфеніл)метил)-2Н-тетразол-2-іл)пропіл)-3-(3,3,3-трифторпропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	32,7	m/z 501 [MH] ⁺ RT 3,25 хв

Приклад 408: 3-бутил-8-хлор-1-((3-(4-(фенілметил)-1-піперазиніл)пропіл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



Розчин 3-[3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-7-(2-пропен-1-іл)-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл]пропіл метансульфонату (0,08 г, 0,19 ммоль) в ДМФ (5 іл) обробляли карбонатом калію (0,08 г, 0,6 ммоль) 11-бензилпіперазином (0,04 г, 0,23 ммоль) і потім нагрівали при 70°C протягом 2 годин. Суміш охолоджували, упарювали досуха і розподіляли між 10 мл DCM і 10 мл води. Органічну фазу упарювали досуха, і залишок розчиняли в безводному ТГФ (5 мл). Розчин ретельно дегазували багаторазовим застосуванням до реакційної суміші вакууму і наступним заповненням газоподі-

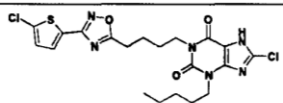
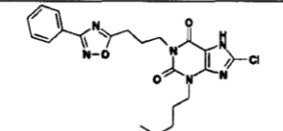
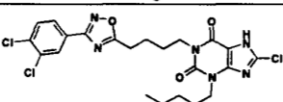
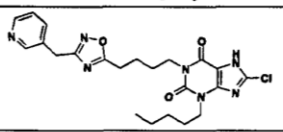
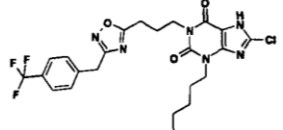
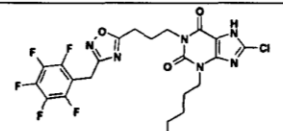
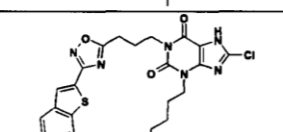
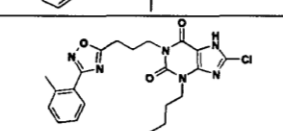
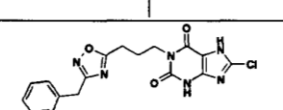
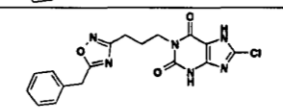
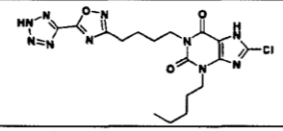
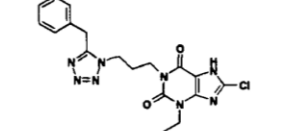
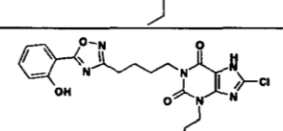
бним азотом, і потім обробляли тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (0,010 г, 0,009 ммоль) і морфоліном (0,200 мл, 2,3 ммоль), і суміш перемішували протягом 2 годин в атмосфері азоту. Суміш упарювали, і залишок поміщали в 5 мл метанолу, і поміщали на 2 г амінопропілового SPE картриджу, який потім промивали метанолом, і продукт елюювали, використовуючи 3% розчин оцтової кислоти в метанолі. Фракції, що містять продукт, поєднували й упарювали досуха. Потім продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії, використовуючи градієнт елюювання від DCM/2% оцтова кислота до DCM/20% MeOH/2% оцтова кислота, і кінцевий продукт сушили виморожуванням з 1,4-діоксану з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,021 г, 24%).

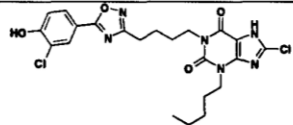
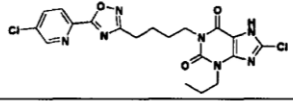
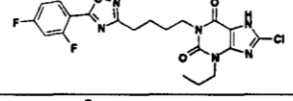
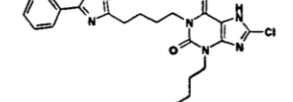
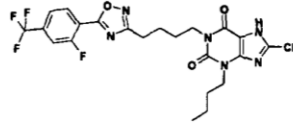
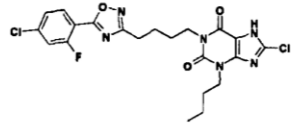
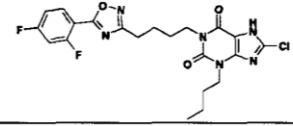
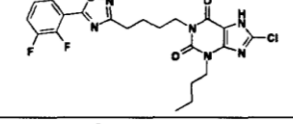
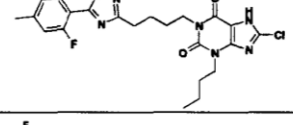
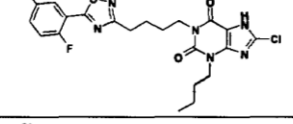
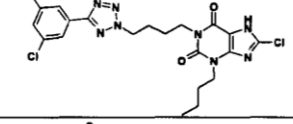
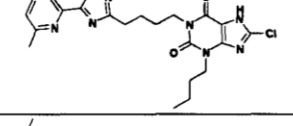
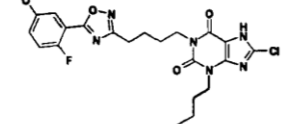
PX/MS: m/z 459 [MH]⁺, RT 2,37 хв.

Наступні сполуки (таблиця 24) одержували відповідними способами, описаними вище.

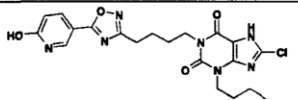
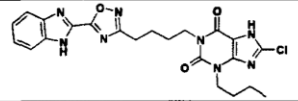
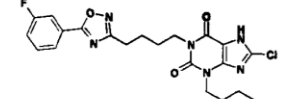
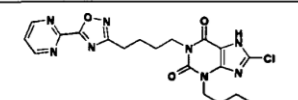
Таблиця 24

Приклад	Структура	Назва	PX/MC
409		8-хлор-3-пентил-1-{3-[1-(фенілметил)-1H-імідазол-4-іл]-пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 455 [MH] ⁺ RT 2,61 хв
410		3-бутил-8-хлор-1-{3-[5-(фенілметил)-1H-1,2,4-триазол-1-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 442 [MH] ⁺ RT 2,94 хв
411		8-хлор-1-{3-[5-(фенілметил)-2H-тетразол-2-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 429 [MH] ⁺ RT 3,14 хв
412		8-хлор-3-метил-1-{3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 401 [MH] ⁺ RT 2,88 хв
413		8-хлор-3-метил-1-{3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 401 [MH] ⁺ RT 2,89 хв
414		8-хлор-3-етил-1-{3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 415 [MH] ⁺ RT 2,97 хв
415		8-хлор-3-пентил-1-{3-[3-{3-(трифторметил)-1H-піразол-1-іл]-метил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 515 [MH] ⁺ RT 3,43 хв
416		8-хлор-1-{4-[3-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 475 [MH] ⁺ RT 3,71 хв
417		8-хлор-3-пентил-1-(4-{3-[4-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}бутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 525 [MH] ⁺ RT 3,92 хв
418		8-хлор-1-(4-{3-[4-(диметиламіно)феніл]-1,2,4-оксадіазол-5-іл}бутил)-3-пентил-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 500 [MH] ⁺ RT 3,73 хв

419		8-хлор-1-{4-[3-(5-хлор-2-тієніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,88 хв
420		8-хлор-3-пентил-1-[3-(3-феніл-1,2,4-оксадіазол-5-іл)пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
421		8-хлор-1-{4-[3-(3,4-дихлорфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 525 [MH] ⁺ RT 4,12 хв
422		8-хлор-3-пентил-1-{4-[3-(піридин-3-ілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 472 [MH] ⁺ RT 2,90 хв
423		8-хлор-3-пентил-1-[3-(3-{4-(трифторметил)феніл}метил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 525 [MH] ⁺ RT 3,69 хв
424		8-хлор-1-[3-(3-{4-(пентафторфеніл)-метил}-1,2,4-оксадіазол-5-іл)-пропіл]-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 547 [MH] ⁺ RT 3,66 хв
425		1-[3-[3-(1-бензотієн-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-8-хлор-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 499 [MH] ⁺ RT 3,77 хв
426		8-хлор-1-[3-[3-(2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,62 хв
427		8-хлор-1-[3-[3-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 387 [MH] ⁺ RT 2,63 хв
428		8-хлор-1-[3-[5-(фенілметил)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 387 [MH] ⁺ RT 2,65 хв
429		8-хлор-3-пентил-1-{4-[5-(1Н-тетразол-5-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 449 [MH] ⁺ RT 4,03 хв
430		3-бутил-8-хлор-1-[3-[5-(фенілметил)-1Н-тетразол-1-іл]пропіл]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,11 хв
431		8-хлор-1-{4-[5-(2-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3-пентил-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,84 хв

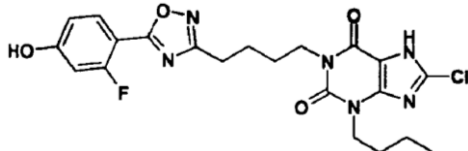
432		8-хлор-1-{4-[5-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 507 [MH] ⁺ RT 3,74 хв
433		8-хлор-1-{4-[5-(5-хлорпіридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 464 [MH] ⁺ RT 3,30 хв
434		8-хлор-1-{4-[5-(2,4-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 465 [MH] ⁺ RT 3,48 хв
435		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,49 хв
436		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 529 [MH] ⁺ RT 3,71 хв
437		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(4-хлор-2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,64 хв
438		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2,4-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,49 хв
439		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2,3-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,53 хв
440		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-фтор-4-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 475 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
441		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2,5-дифторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,50 хв
442		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3,5-дихлорфеніл)-2Н-тетразол-2-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 511 [MH] ⁺ RT 3,92 хв
443		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(6-метилпіридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 458 [MH] ⁺ RT 3,12 хв
444		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[2-фтор-5-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,51 хв

445		3-бутил-8-хлор-1-{4-[2,4-діоксо-5-(фенілметил)-1,3-тіазолідин-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 504 [MH] ⁺ RT 3,36 хв
446		3-бутил-8-хлор-1-{4-(3,5-діоксо-1-феніл-1,2,4-тріазолідин-4-іл)бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 474 [MH] ⁺ RT 2,91 хв
447		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(6-оксо-1,6-дигідро піридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 460 [MH] ⁺ RT 2,86 хв
448		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(6-фторпіридин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 462 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
449		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-хлор-2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 495 [MH] ⁺ RT 3,69 хв
450		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,67 хв
451		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3,5-дихлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 527 [MH] ⁺ RT 3,92 хв
452		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[4-гідрокси-3-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 489 [MH] ⁺ RT 3,27 хв
453		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-хлор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 493 [MH] ⁺ RT 3,61 хв
454		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(1Н-індол-6-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 482 [MH] ⁺ RT 3,55 хв
455		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-метилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,67 хв
456		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[4-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,51 хв
457		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(4-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,54 хв
458		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(піразин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 445 [MH] ⁺ RT 2,96 хв

459		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 460 [MH] ⁺ RT 2,78 хв
460		1-{4-[5-(1Н-бензімідазол-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3-бутил-8-хлор-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 483 [MH] ⁺ RT 3,22 хв
461		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(3-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,58 хв
462		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-піримідин-2-іл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 445 [MH] ⁺ RT 2,84 хв

Приклад 463: 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон

а) 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-фтор-4-гідроксифеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон



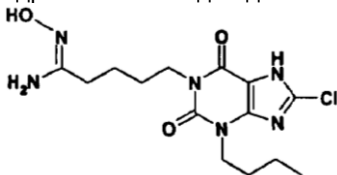
До 2-фтор-4-гідроксибензойної кислоти (40 мг, 0,25 ммоль) додавали CDI (45 мг, 0,28 ммоль) у безводному ДМСО (0,5 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід (100 мг, 0,28 ммоль) в ДМСО (0,4 мл) і отриману суміш нагрівали при 90°C протягом 18 годин.

Очищення MDAP давало зазначену в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини (38 мг, 28%).

PX/МС: m/z 477 [MH]⁺, RT 3,39 хв.

¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 0,87 (t, 3H, J=7 Гц), 1,27 (m, 2H), 1,56-1,78 (m, 6H), 2,77 (t, 2H, J=7 Гц), 3,90 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 7,91 (t, 1H, J=9 Гц), 11,01 (s, 1H), 14,45 (br s, 1H).

б) 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)-N-гідроксипентанімідамід

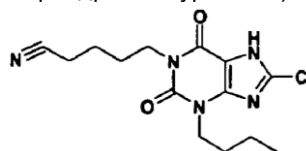


5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаннітрил (8,5 г, 26 ммоль) розчиняли в EtOH (100 мл). Додавали гідроксиамін (50% у воді; 2,6 мл, 39 ммоль), і суміш нагрівали при 80°C протягом 48 годин в атмосфері азоту.

Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отриману тверду речовину промивали метанолом і сушили з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини (5,9 г, 47%).

PX/МС: m/z 357 [MH]⁺, RT 2,17 хв.

с) 5-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)пентаннітрил



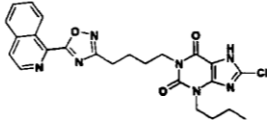
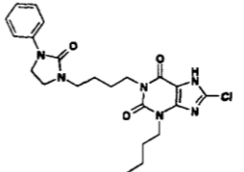
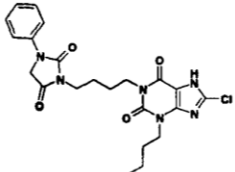
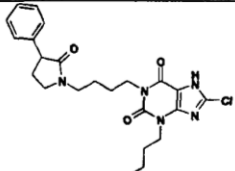
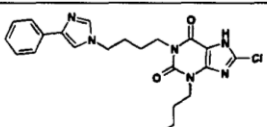
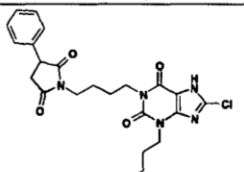
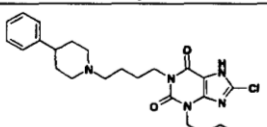
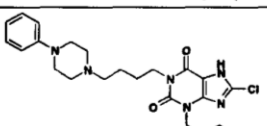
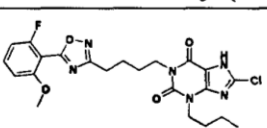
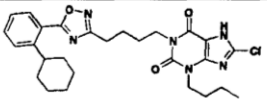
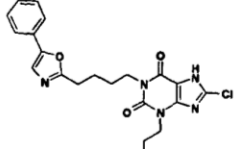
До розчину 3-бутил-8-хлор-7-(2-пропен-1-іл)-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону (10 г, 35 ммоль) в ДМФ (100 мл) додавали 5-бромпентаннітрил (4,54 мл, 39 ммоль) і карбонат цезію (12,7 г), і суміш перемішували в атмосфері азоту при 40°C протягом ночі і залишали охолоджуватися.

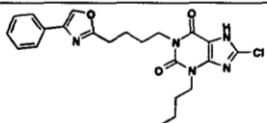
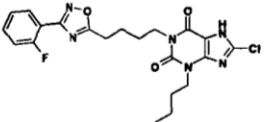
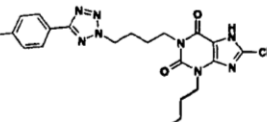
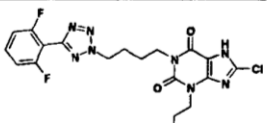
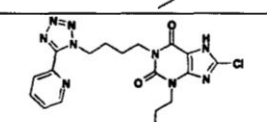
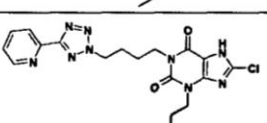
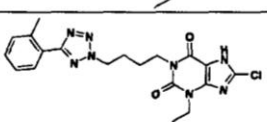
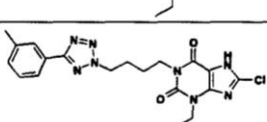
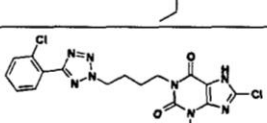
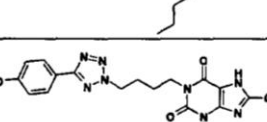
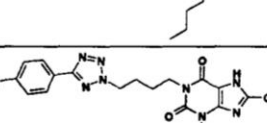
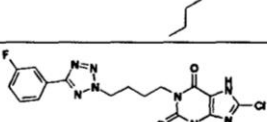
Потім суміш дегазували багаторазовим послідовним застосуванням вакууму і подачею азоту. Потім суміш обробляли тетракис(трифенілфосфін)паладієм(0) (2,86 г, 2,5 ммоль) і морфоліном (30,8 мл, 350 ммоль). Суміш перемішували в атмосфері азоту протягом 3 годин і потім розподіляли між EtOAc і 2М водним розчином соляної кислоти. Водний шар відокремлювали й екстрагували EtOAc (×2). Об'єднані органічні фази концентрували у вакуумі з одержанням твердої речовини, яку промивали ефіром, фільтрували і сушили. Фільтрат концентрували й очищали на амінопропіловій колоні, елюючи MeOH, потім сумішшю 3% AcOH/MeOH. Фракції, що містять продукт, поєднували і концентрували з одержанням твердої речовини, яку поєднували з фільтрованим продуктом. Зазначену в заголовку сполуку одержували у вигляді твердої речовини (10,5 г, 93%).

PX/МС: m/z 324 [MH]⁺, RT 2,75 хв.

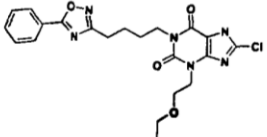
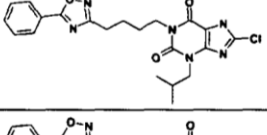
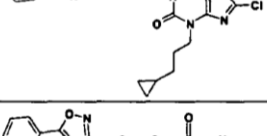
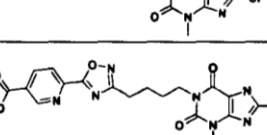
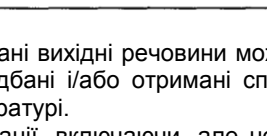
Наступні сполуки (таблиця 25) одержували способом, аналогічним описаному в прикладі 463, використовуючи відповідну карбонову кислоту.

Таблиця 25

464		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-ізохінолін-1-іл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 494 [MH] ⁺ RT 3,49 хв
465		3-бутил-8-хлор-1-[4-(2-оксо-3-фенілімідазолідин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,23 хв
466		3-бутил-8-хлор-1-[4-(2,5-діоксо-3-фенілімідазолідин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,19 хв
467		3-бутил-8-хлор-1-[4-(2-оксо-3-фенілпірролідин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 458 [MH] ⁺ RT 3,12 хв
468		3-бутил-8-хлор-1-[4-(4-феніл-1Н-імідазол-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 441 [MH] ⁺ RT 2,60 хв
469		3-бутил-8-хлор-1-[4-(2,5-діоксо-3-фенілпірролідин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 472 [MH] ⁺ RT 3,20 хв
470		3-бутил-8-хлор-1-[4-(4-фенілпіперидин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 458 [MH] ⁺ RT 2,56 хв
471		3-бутил-8-хлор-1-[4-(4-фенілпіперазин-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 459 [MH] ⁺ RT 2,49 хв
472		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-[2-фтор-6-(метилокси)феніл]-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 491 [MH] ⁺ RT 3,33 хв
473		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-(2-циклогексилфеніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 525 [MH] ⁺ RT 4,18 хв
474		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-феніл-1,3-оксазол-2-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 442 [MH] ⁺ RT 3,46 хв

475		3-бутил-8-хлор-1-[4-(4-феніл-1,3-оксазол-2-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 442 [MH] ⁺ RT 3,48 хв
476		3-бутил-8-хлор-1-[4-[3-(2-фторфеніл)-1,2,4-оксадіазол-5-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,45 хв
477		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(4-фторфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,47 хв
478		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2,6-дифторфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 479 [MH] ⁺ RT 3,32 хв
479		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-піридин-2-іл-1H-тетразол-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 444 [MH] ⁺ RT 2,94 хв
480		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-піридин-2-іл-2H-тетразол-2-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 444 [MH] ⁺ RT 3,07 хв
481		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-метилфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,54 хв
482		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(3-метилфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,56 хв
483		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-хлорфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,68 хв
484		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-[4-(метилокси)феніл]-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
485		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(4-хлорфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 477 [MH] ⁺ RT 3,68 хв
486		3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(3-фторфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,51 хв

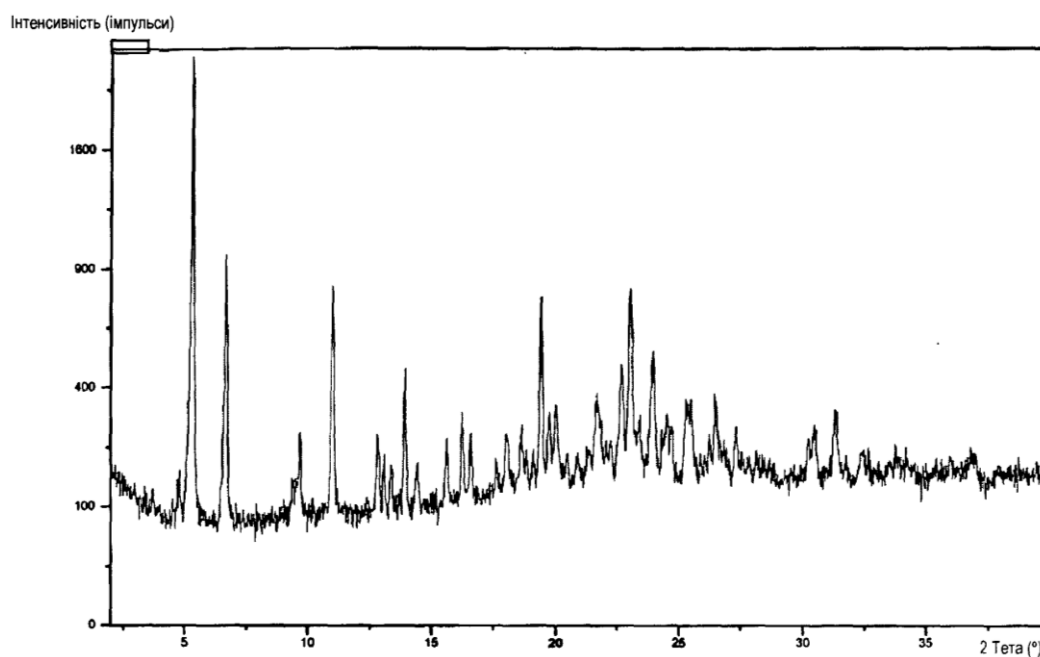
487		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-фторфеніл)-2H-тетразол-2-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,34 хв
488		3-бутил-8-хлор-1-[4-(3-феніл-1-пірролідиніл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 444 [MH] ⁺ RT 2,51 хв
489		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-метилфеніл)-1H-тетразол-1-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 457 [MH] ⁺ RT 3,16 хв
490		3-бутил-8-хлор-1-[4-(5-феніл-1H-тетразол-1-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,08 хв
491		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[4-(метилокси)феніл]-1H-тетразол-1-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,10 хв
492		3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-[3-(метилокси)феніл]-2H-тетразол-2-іл]бутил}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 473 [MH] ⁺ RT 3,40 хв
493		8-хлор-3-етил-1-{3-[(5Z)-5-[(4-фторфеніл)метиліден]-2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 478 [MH] ⁺ RT 3,31 хв
494		3-бутил-8-хлор-1-{3-[(5Z)-5-[(4-фторфеніл)метиліден]-2,4-діоксо-1,3-тіазолідин-3-іл]пропіл}-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 506 [MH] ⁺ RT 3,63 хв
495		8-хлор-3-(циклопропілметил)-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 441 [MH] ⁺ RT 3,38 хв
496		8-хлор-3-(циклобутилметил)-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 455 [MH] ⁺ RT 3,53 хв
497		8-хлор-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3-(4,4,4-трифторбутил)-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 497 [MH] ⁺ RT 3,46 хв
498		8-хлор-3-(4-фторбутил)-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1H-пурин-2,6-діон	m/z 461 [MH] ⁺ RT 3,26 хв

499		8-хлор-3-[2-(етилокси)етил]-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 459 [MH] ⁺ RT 3,16 хв
500		8-хлор-3-(2-метилпропіл)-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 443 [MH] ⁺ RT 3,44 хв
501		8-хлор-3-(3-циклопропілпропіл)-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)-бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 469 [MH] ⁺ RT 3,63 хв
502		8-хлор-3-метил-1-[4-(5-феніл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діон	m/z 401 [MH] ⁺ RT 2,98 хв
503		метил 6-[3-[4-(3-бутил-8-хлор-2,6-діоксо-2,3,6,7-тетрагідро-1Н-пурин-1-іл)бутил]-1,2,4-оксадіазол-5-іл]-3-піридинкарбоксилат	m/z 502 [MH] ⁺ RT 3,22 хв

Вищевказані вихідні речовини можуть бути комерційно придбані і/або отримані способами, що описані в літературі.

Усі публікації, включаючи, але не обмежуючи патентами і патентними заявками, зазначені в

цьому описі, включені в даний документ як посилання, так якби кожна окрема публікація була конкретно й окремо включена в даному описі цілком як посилання.

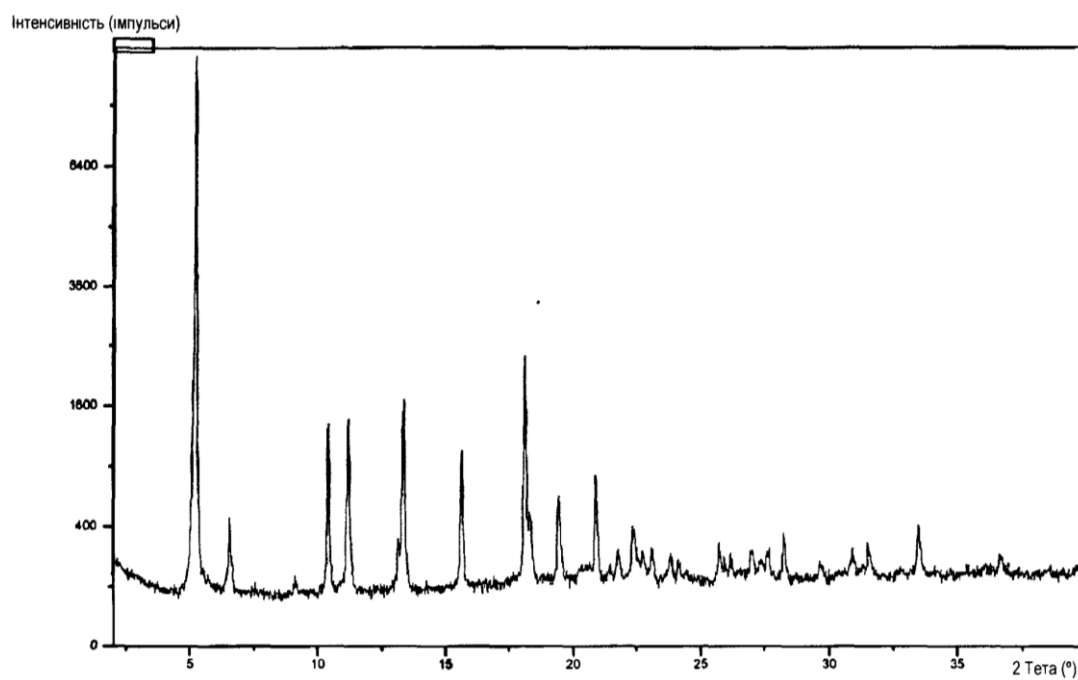


Дані XRPD по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-[4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил]-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, форма 1

213

95780

214



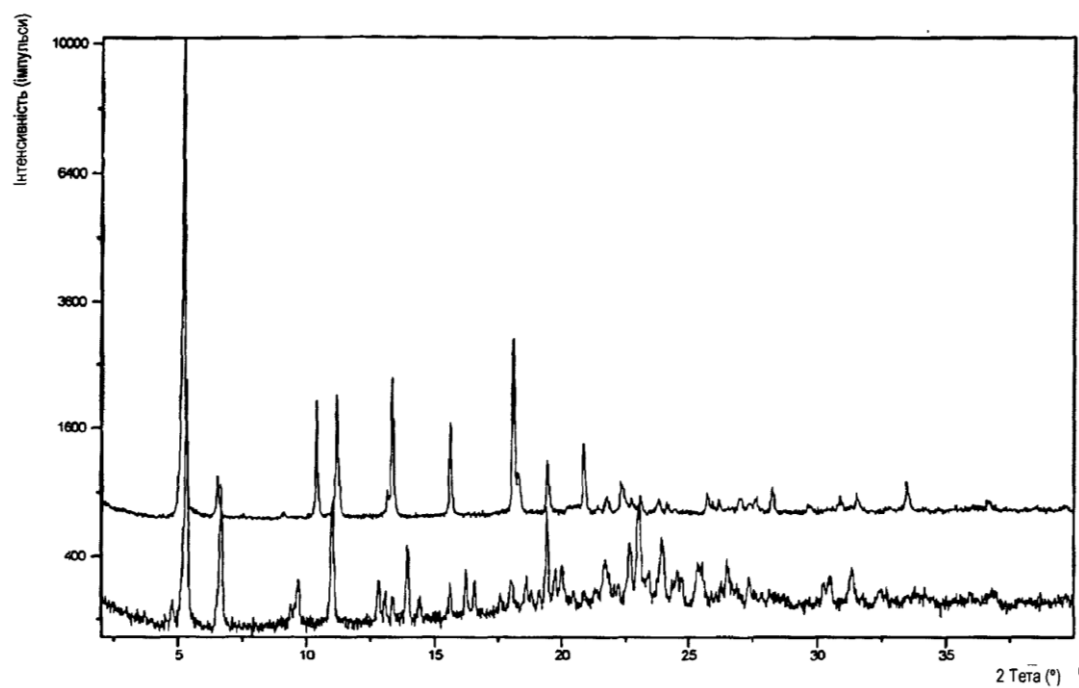
Дані XRPD по суті кристалічного 3-бутил-8-хлор-1-{4-[5-(2-піридиніл)-1,2,4-оксадіазол-3-іл]бутил}-3,7-дигідро-1Н-пурин-2,6-діону, форма 2

ФІГ. 2

215

95780

216



Перекриття даних XRPD форми 1 (знизу), форми 2 (зверху)
(дані було зміщено для наочності)

ФІГ. 3