

Згідно з винаходом запропоновані комплексні естери та аміді феніл-ксантинових похідних, спосіб їх виготовлення, фармацевтичні композиції, що їх містять, та їх використання у медицині, зокрема при профілактиці та лікуванні септичного шоку, запальних станів, а також імунних розладів.

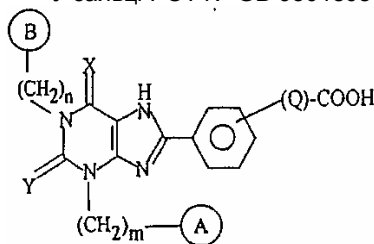
Септичний шок викликають багато чинників, включаючи багато різних шляхів та посередників виникнення хворобливого стану (див., наприклад, The Lancet, а також Annals of Internal Medicine, Vol.115 (1991) p. 457 - 469), що включають серед іншого продукти метаболізму арахідонової кислоти та агрегацію тромбоцитів.

Адгезія циркулюючих лейкоцитів до ендотелію судин є критичним випадком у патогенезі запального відклику. Запальні та імунні посередники можуть стимулювати адгезійний процес збільшенням адгезійної здатності лейкоцитів або ендотеліальних клітин шляхом активації, перерегуляції або індукування різних адгезійних молекул на поверхні клітин.

Існуючі придатні антизапальні засоби мають обмежену ефективність, часто разом з побічною дією. Викликані в експерименті для антиадгезійної терапії моноклональні антитіла теоретично мають недоліки при лікуванні хронічних захворювань.

Тому пошук та дослідження невеликих молекул, що специфічно блокують чи інгібують адгезійну взаємодію лейкоцитів та ендотелію є притягальними для застосування в терапії.

У заявці PCT № GB 9501808 описана сполука формули:



де m та n, незалежно, приймають значення від 0 до 10;

X та Y, незалежно, - кисень чи сульфур;

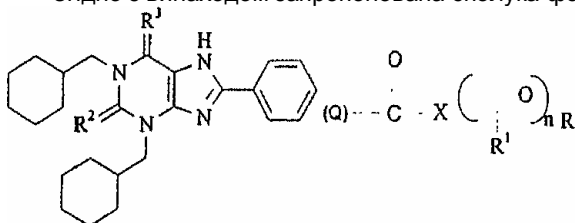
(Q)-(-CH₂)_p або (-CH=CH-)_p, де p приймає значення від 1 до 4, а

A та B, незалежно, - метил, розгалужений C₃₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл, або C₃₋₈-циклоалкеніл;

а також її солі, сольвати та фармацевтичне прийнятні естери та аміді, та їх використання при лікуванні септичного шоку, алергічних та запальних станів. Було визначено, що сполуки інгібують один чи більше з ферментів 5-ліпоксигенази, циклооксигенази та лізо-PAF: ацетил-СОА-ацетилтрансферази.

Нами несподівано виявлена серія комплексних естерів та амідів вибраних фенілксантинових похідних, що інгібують експресію адгезійних молекул на моношарах ендотеліальних клітин пуповинної вени людини (ЕКПВЛ) при дуже низьких концентраціях, і які тому показані для лікування запальних станів та імунних розладів.

Згідно з винаходом запропонована сполука формули (I)



або її сольвати, де

X - -O- чи -NH-,

Q - (-CH₂)_p, (-CH=CH-)_p, або (-C≡C-)_p, де p приймає значення від 0 до 4,

R¹ - гідроген чи метил,

R² та R³, незалежно, - O чи S,

n приймає значення від 1 до 50, а

R - гідроген чи метил.

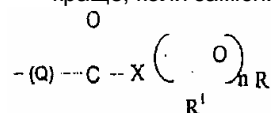
Згідно з подальшим аспектом винаходу запропонована вищеозначена сполука формули (I), в якій X - -O- чи -NH-, а R¹ - гідроген, з цих сполук кращі ті, в яких n приймає значення від 8 до 20, а найкращі ті, в яких n приймає значення від 8 до 15.

Звичайно, R³ - O, а R² - O чи S, але краще, коли R² та R³ обидва - O.

Згідно з подальшим аспектом винаходу R, переважно, приймає значення від 0 чи 1.

Згідно з подальшим аспектом винаходу запропонована вищеозначена сполука формули (I), в якій Q - (-CH=CH-)_p.

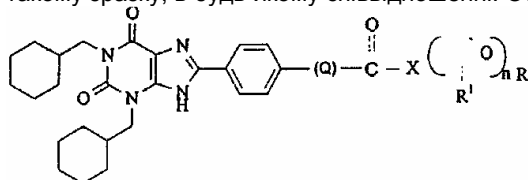
краще, коли замісник



приєднаний до фенільного кільця в пара-положенні.

Винахід включає також суміші сполук формули (I), наприклад, такі, в яких n варіює в

такому зразку, в будь-якому співвідношенні. Особливою підгрупою є сполуки формули (Ia)



або її сольвати, де

X - -O- чи -NH-,

Q - (-CH₂-)_p, (-CH=CH-)_p, (-C≡C-)_p,

де p приймає значення від 1 до 4,

R¹ - гідроген чи метил,

n приймає значення від 1 до 50, а

R - гідроген чи метил.

Особливо переважні сполуки згідно з винаходом включають

Естер декаетиленглікольметилового етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти,

Естер нонаетиленглікольметилового етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти,

Естер нонаетиленглікольметилового етеру та (E)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-т)цинамової кислоти,

Нонаетиленглікольметиловий етер-амід (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти, та

Естер нонаетиленглікольметилового етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)бензойної кислоти, або їх сольвати. Сполуки згідно з винаходом можуть бути геометричними чи оптичними ізомерами. Усі ці ізомери, поодинокі чи у суміші, включені в рамки винаходу. Коли Q містить подвійний зв'язок, кращими є E-ізомери.

Як згадано вище, сполуки формули (I) та їх сольвати використовують при профілактиці та лікуванні запальних станів та імунних розладів, що продемонстровано далі у біологічних випробуваннях, в яких представлені сполуки згідно з винаходом виявили активність.

Прикладами запальних станів та імунних розладів є ураження легенів, суглобів, очей, кишечника, шкіри та серця, особливо ті, що асоційовані з проникненням лейкоцитів у нетекучі тканини. Стани легенів включають астму, респіраторний дистрес-синдром дорослих, бронхіт та кистозний фіброз (який може додатково чи альтернативно включати тканини кишечника та інші). Стани суглобів включають ревматоїдний артрит, ревматоїдний спондиліт, остеоартрит, подагричний артрит та інші артритні стани. Запальні стани очей включають увеїт (включаючи ірит) та кон'юнктивіт. Запальні стани кишечника включають хворобу Крона, виразковий коліт та дистальний проктит. Захворювання шкіри включають такі, що асоційовані з клітинною проліферацією, як псоріаз, екзема та дерматити (алергічного походження чи ні). Серцеві стани включають пошкодження від коронарного інфаркту. Інші запальні стани та імунні розлади включають тканинний некроз при хронічному запаленні, ендотоксичний шок, проліфераційні розлади гладких м'язів (наприклад, рестеноз після ангіопластики), а також відторгнення тканини після пересадки трансплантату.

Згідно з винаходом, відповідно, запропоновано спосіб профілактики та лікування запальних станів та імунних розладів у такого ссавця, як людина, який включає вживання терапевтичне ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятного сольвату. Згідно з винаходом запропоновано також спосіб профілактики та лікування септичного шоку у такого ссавця, як людина, який включає вживання терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятного сольвату.

З іншого боку, запропоноване використання сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятного сольвату для використання у терапії, особливо, для профілактики та лікування запальних станів та імунних розладів у такого ссавця, як людина. Згідно з винаходом запропоновано також використання сполуки формули (I) чи її фармацевтично прийнятного сольвату для профілактики та лікування септичного шоку у такого ссавця, як людина.

Кількість сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятного сольвату, потрібна для досягнення бажаної біологічної дії, залежить від ряду факторів, як-то її призначення, спосіб вживання та реципієнт. Типова добова доза для лікування септичного шоку, наприклад, може бути в межах 0,005 - 100мг/кг, краще - 0,5 - 100мг/кг, а найкраще - 0,5 - 20мг/кг. Цю дозу можна вживати як разову, чи як кілька окремих разових доз, або постійною інфузією. Внутрішньовенна доза може бути в межах 0,0025 - 200мг/кг, звичайно, з застосуванням інфузією. Аналогічні дози можуть бути придатними при лікуванні інших хворобливих станів. Для легеневого вживання суб'єктом в аерозолі потрібна така кількість використаної сполуки, щоб досягти достатньої концентрації в рідині на поверхні дихальних шляхів суб'єкту приблизно 2 - 1000μмоль.

Отже, згідно з подальшим аспектом винаходу запропонована фармацевтична композиція, що містить як активний інгредієнт сполуку формули (I) або її фармацевтичне прийнятні сіль чи сольват разом з щонайменше одним фармацевтичним носієм чи реципієнтом. Такі фармацевтичні композиції можна використовувати при профілактиці та лікуванні станів, як-то септичного шоку, запальних станів, а також імунних розладів. Носій повинен бути для

реципієнта фармацевтичне прийнятим та сумісним з іншими інгредієнтами композиції, тобто не викликати відносно них шкідливого впливу. Носій є переважно твердим чи рідким і його звичайно сформовано в разову дозу, наприклад, таблетку, що може містити 0,05 -95% за масою активного інгредієнту. За бажанням, у фармацевтичну композицію згідно з винаходом запропоновано можна також ввести інші фізіологічно активні інгредієнти.

Можливі композиції включають придатні для перорального, під'язикового, захічного, парентерального (наприклад, підшкірного, внутрішньом'язового чи внутрішньовенного), ректального, місцевого, включаючи крізьшкірне, інтраназального чи інгаляційного застосування. Найпридатніший спосіб для конкретного пацієнта залежатиме від природи та суворості лікуемого стану, природи активної сполуки, але коли можливо, при лікуванні септичного шоку, наприклад, переважним є внутрішньовенне застосування. При лікуванні таких станів, як астма, однак, переважним шляхом вживання буде пероральний або інгаляційний.

Придатні для перорального споживання композиції можна запропонувати дискретними, як-то таблетками, капсулами, пастилками, що містять попередньо визначену кількість активної сполуки, як порошки та гранули, як розчини чи суспензії у водних чи неводних розчинах, або як емульсії олія-у-воді чи вода-у-олії.

Придатні для під'язикового чи захічного споживання композиції звичайно включають коржики, що містять активну сполуку та, звичайно, таку смакову основу, як цукор та аравійська камедь, пастилки з вмістом активної сполуки в такій інертній основі, як желатин та гліцерин або сахарози з камеддю.

Придатні для парентерального споживання композиції звичайно включають стерильні водні розчини з попередньо визначеною концентрацією активної сполуки, розчин переважно є ізотонічним з кров'ю лікуемого реципієнта. Хоча такі розчини споживають переважно внутрішньовенно, їх можна також застосовувати підшкірними та внутрішньом'язовими ін'єкціями.

Придатні для ректального споживання композиції можна запропонувати дискретними, як-то супозиторіями, що містять активну сполуку в одному чи більше носіїв, що створюють основу супозиторію, наприклад, масло какао.

Придатні для місцевого чи назального споживання композиції включають мазі, креми, лосьйони, пасти, гелі, спреї, аерозолі та олії. Придатними носіями для таких композицій є вазелін, ланолін, поліетиленгліколь, спирти та їх комбінації. У таких композиціях активний інгредієнт звичайно присутній у концентрації 0,1 - 15% за масою.

Композиції згідно з винаходом запропоновано можна виготовити всяким придатним способом, звичайно, тісним та однорідним змішуванням активної сполуки з рідким чи високодисперсним твердим носієм, або обома ними, у потрібній пропорції, а потім, за необхідністю, потрібним їх формуванням.

Наприклад, таблетку можна виготовити пресуванням однорідної суміші порошку чи гранул активної сполуки та одного чи більше таких можливих інгредієнтів, як зв'язувальні, змашувальні засоби, інертні розріджувачі, або поверхнево-активні диспергувальні засоби, або литтям однорідної суміші порошкоподібної активної сполуки та рідкого інертного розріджувачу.

Водні розчини звичайно виготовляють розчиненням активної сполуки у фізіологічному розчині, до якого доданий циклодекстрин.

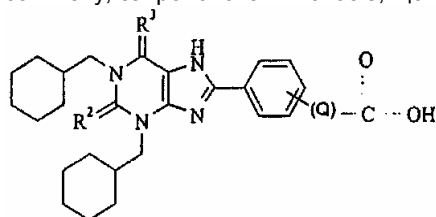
Придатні для застосування інгаляційної композиції включають високодисперсні пилоподібні порошки чи аерозолі, які можна отримувати різними типами дозуючих аерозольних розпилювачів чи інжекторів. Для легеневого застосування через рот для забезпечення доставки у бронхіальні шляхи розмір часток порошку чи крапель звичайно в межах 0,5 - 10µm, а краще - 1 - 5µm. Для назального споживання для забезпечення затримки у носовій порожнині розмір часток порошку чи крапель переважно в межах 10 - 500µm.

Дозуючі інгалятори, що представлені аерозольними розпилювачами під тиском, звичайно містять суспензію чи розчин активного інгредієнту в зрідженому пропеленті. При використанні ці пристрої розпилюють композицію через клапан, що пристосований для подачі дозованого об'єму, звичайно 10 - 150µl, для отримання високодисперсного спрею з вмістом активного інгредієнту. Придатні пропеленти включають деякі флуорхлоркарбонові сполуки, наприклад, дифлуордихлорметан, трихлорфлуорметан, тетрафлуордихлоретан та їх суміші. Додатково композиція може вміщувати один чи більше співрозчинників, наприклад, таких етанольних ПАВ, як олеїнова кислота, або тріолеатсорбіту, антиоксиданти та придатні смакові засоби.

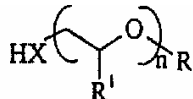
Розпилювачі є комерційно доступними пристроями, що перетворюють розчин чи суспензію активного інгредієнту у туман терапевтичного аерозолі за допомогою прискорення стисненим газом, звичайно повітрям чи киснем, через звукувальне трубчасте сопло, або засобами ультразвукового збудження. У розпилювачі порошок міститься у капсулах чи патронах, що зроблені з желатину чи пластмаси і які проколюють чи відкривають на місці, а порошок видують потоком повітря через пристрій при інгаляції або за допомогою ручного насоса. Застосований у розпилювачі порошок містить або тільки активний інгредієнт, або є сумішшю активного інгредієнту, придатного порошкового розріджувачу, такого як лактоза, та як варіант, ПАВ. Активний інгредієнт звичайно складає 0,1 - 100 від маси композиції.

Отже, згідно з подальшим аспектом винаходу запропоноване використання сполуки формули (I) чи її фармацевтичне прийнятного сольову у виробництві лікувального засобу для профілактики та лікування запальних станів, а також імунних розладів.

Сполуки згідно з винаходом можна виготовити всяким придатним способом органічної хімії. Тому згідно з подальшим аспектом винаходу для виготовлення сполуки формули (I) чи її сольовату, запропонований спосіб, що включає реакцію сполуки формули (II)



або її активованого похідного зі сполукою формули (III)



де X, Y, R, R¹, R², R³ та n визначені вище,

та як варіант, перетворення отриманої так сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I) чи її сольват.

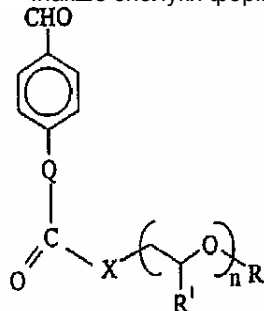
Коли X - оксиген, естерифікацію можна здійснити стандартним способом, використовуючи, наприклад, кислотний каталізатор та як варіант, у такому інертному розчиннику, як бензол, толуол чи ксилол. Придатні кислотні каталізатори включають мінеральні, наприклад, сульфатну, гідрохлоридну та фосфатну кислоти, та органічні, наприклад, метансульфонову або толуолсульфонову. Естерифікацію звичайно здійснюють при підвищеній температурі, наприклад, 50 - 150°C, краще з видаленням утвореної води відгонкою.

Коли X - -NH-, реакцію можна здійснити виготовленням спершу активованого похідного сполуки формули (II). Придатні активовані похідні включають активовані естери або хлорангідриди, які можна виділити перед реакцією зі сполукою формули (III), або готувати на місці. Особливо корисні активовані естери сполуки формули (II), що є ацилімідазолами, які легко виготовити реакцією сполуки формули (II) з N,N'-карбонілдіімідазолом.

Конверсію активованого похідного сполуки формули (II) у сполуку формули (I) можна проводити в інертному розчиннику, оптимально в присутності такої нуклеофільної основи, як т-бутоксид калію, гідрид натрію, або нуклеофільної органічної основи, як-то 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ен. Сполуки формули (II) можна виготовити описаним у заявці РСТ № GB 9501808 способом.

Сполуки формули (III) комерційно доступні, або їх можна виготовити відомими з літератури способами, наприклад, Bartsch et al., J.Org.Chem. 1989, 54:857-860 та J.M. Harris, Macromol. J. Sci. Rev. Polymer Phys. Chem. 1985, C25 (3): 325-373, а також S. Zalopsky, Bioconjugate Chem. 1995, 6:150-165.

Інакше сполуки формули (I) можна виготовити конденсацією сполуки формули (IV)



чи її ацетального похідного,

де X, Y, R, R¹ та n визначені вище,

з 1,3-біс(циклогексилметил)-5-ююб-діаміноурацил (який можна виготовити описаним у прикладах способом). Конденсацію переважно проводять у полярному розчиннику при неекстремальній температурі, як описано у заявці РСТ № GB 9501808.

Сполуки формули (IV) можна виготовити сполучанням сполуки формули (III) з прийнятою карбоною кислотою, що (а також виготовлення карбонової кислоти) можна зробити описаним у заявці РСТ № GB 9501808 способом.

Перетворення сполуки формули (I) у її сольват можна здійснити відомими фахівцям способами.

Далі винахід описано прикладами, що є тільки ілюстративними.

Довідкові приклади

Цинамовий

Приклад 1 (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамова кислота

(а) (1,3-біс(циклогексилметил)сечовина

Суміш циклогексанметиламіну (Aldrich, 68,66г) та 5Н гідроксиду натрію (Fisher, 200мл) енергійно перемішували при охолодженні (-10°C), швидко додаючи розчин 30г фосгену в

600мл толуолу. Через 20 хвилин перемішування суміш профільтрували і твердий осад промили водою (приблизно 1500мл) та висушили при 67Па, отримавши 1,3-біс(циклогексилметил)сечовину як білий порошок (72,72г, 95%), т. пл. 150 - 152°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 5,74 (br t, J = 5,8Гц, 2,2 NH), 2,81 (t, J = 6,3Гц, 4,2 NCH₂), 1,62, 1,25 та 0,85 (усі m, 22,2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₁₅H₂₈N₂O: C 71,38, H 11,18, N 11,10, знайд.: C 71,22, H 11,17, N 11,15.

(б) 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)урацил

В 260мл оцтового ангідриду розчинили ціанооцтову кислоту (Aldrich, 21,0г) і додали цей розчин до 1,3-біс(циклогексилметил)сечовини (зі стадії (а), 54,5г), розчин при 80°C витримували протягом 2 годин під азотом. Летючі продукти видалили під вакуумом, а залишкове масло сушили випарюванням порцій 10% суміші вода-етанол (3 x 400мл). Твердий залишок розчинили при 80°C в 600мл етанолу та 300мл води і довели рН до 10 додаванням 10% карбонату натрію. Гарячий розчин розбавили 75мл води та охолодили до кімнатної температури. Утворені безбарвні кристали відфільтрували, тричі по 500мл промили водою та висушили при 67Па, отримавши 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)урацил (64,98г, 94%), т.пл. 138-141°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 6,73 (br s, 2, NH₂), 4,63 (s, 1, H-S), 3,67 (d, J = 7,3Гц, 2, NCH₂), 3,57 (d, J = 7,3Гц, 2, NCH₂), 1,55 та 1,09 (обидва m, 22, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₁₈H₂₉N₃O₂: C 64,07, H 9,26, N 12,45, знайд.: C 63,98, H 9,27, N 12,48.

(в) 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрузоурацил

В 440мл оцтової кислоти, 440мл води та 440мл етанолу під зворотним холодильником розчинили 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)урацил (зі стадії (б) і додали 5,65г нітриту натрію. Суміш, поки вона повільно охолоджувалася до кімнатної температури, перемішували. Блідо-лиловий осад відфільтрували, промили водою-етанолом 1 : 1 та висушили, отримавши 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрузоурацил як блідо-фіолетові кристали (23,46г, 86%), т.пл. 240 - 243°C з розкладанням з виділенням пухирців, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,23 (br s, 1, =NOH), 9,00 (br s, 1, =NH), 3,73 (br t, J = 6,86Гц, 4, 2 NH₂), 2,0 - 1,6 та 1,7 - 1,1 (обидва m, усього 22,2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₁₈H₂₈N₄O₃: C 62,05, H 8,10, N 16,08, знайд.: 62,13, H 8,12, N 16,0.

(г) (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамова кислота

Потрібну сполуку виготовили з 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу описаним J. Perutmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370 способом. 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацил виготовили безпосередньо перед цим струшуванням суміші 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрузоурацилу (зі стадії (в), 5,00г) у 250мл метанолу та 25мл води з 0,50г 10% паладію на вугіллі протягом 2 годин під воднем при 344,7кПа на Parr shacker. Каталізатор відфільтровували (Celite™), а безбарвний фільтрат концентрували до 25мл. 4-формілцинамову кислоту (Aldrich, 2,53г, 14,35ммоль) додали до цього розчину 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу, утворену жовту суміш концентрували і твердий жовтий залишок сушили випарюванням кількох порцій абсолютного етанолу. Утворений жовтий порошок (проміжна Шифова основа) перемішували у 115мл диметоксietану з 4,0г іоду при 60°C (масляна баня) протягом 20 годин. До гарячої суміші до знищення йодного забарвлення додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію. Блідо-жовтий осад відфільтрували і промили водою (приблизно 1500мл) та висушили при 67Па, отримавши (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамову кислоту як блідо-жовтий порошок (6,73г, 91%), т.пл. >300°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,80 та 12,40 (обидва br m, кожний 1, CO₂H та NH), 8,12 (d, J = 8,3Гц, 2, 2 феніл CH), 7,84 (d, J = 8,4Гц, 2, 2 феніл CH), 7,64 (d, J = 16,0Гц, 1, CH=), 6,64 (d, J = 16,0Гц, 1, CH=), 3,93 (d, J = 7,0Гц, 2, CH₂N), 3,79 (d, J = 6,8Гц, 2, CH₂N), 2,0-1,4 та 1,3-0,85 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₈H₃₄N₄O₄: C 68,55, H 6,99, N 11,42, знайд.: C 68,45, H 6,98, N 11,48.

Синтетичні приклади

Приклад 2 Естер метилтріетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Монометилтріетиленгліколевий етер (Aldrich, 80,0г) висушили випарюванням з трьома порціями ксилолу по 50мл під струмом азоту при 125°C, а потім додали 4,00г (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 1(г)) і знов висушили суміш випарюванням з ксилолу (50мл), а потім додали 0,41г сульфатної кислоти і нагріли суміш до 190°C. Порціями по 50мл додавали ксилол замість випареного. Через 2 години суміш знов обробили 0,2г сульфатної кислоти і через 3 години при 140°C дали охолонути до кімнатної температури, при цьому з коричневого розчину випала велика кількість твердого осаду. Суміш розбавили 200мл хлороформу та 4 рази по 50мл промили водою. Органічний шар сушили сульфатом натрію та концентрували, отримавши тверду жовту речовину, яку хроматографували на силікагелі. Потрібну сполуку елюювали 1 - 4% метанолом в етилацетаті та перекристалізовували з етилацетату додаванням гексану, одержавши потрібну сполуку як білий порошок (3,2г, 62%), т.пл. 189 - 192°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,16 (d, J = 8,0 Гц, 2,2 феніл CH), 7,88 (d, J = 8,3Гц, 2, 2 феніл CH), 7,70 (d, J = 16,1Гц, 1, CH=), 6,77 (d, J = 16,1Гц, 1, CH=), 3,92 (d, J = 6,8Гц, 2, CH₂N), 3,78 (d, J = 6,8Гц, 2, CH₂N), 3,68 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,5 (m, 6, 3 CH₂O), 3,40 (2, CH₂O), 3,23 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₃₅H₄₈N₄O₇: C 66,02, H 7,60, N 8,80, знайд.: C 65,91, H 7,58, N 8,76.

Приклад 3 Естер метилполіетиленгліколевого(n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-

біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Густу суспензію у 21г монометилполіетиленгліколевого етеру (Aldrich, середня молекулярна маса 350, висушений попереднім випарюванням з толуолом) 0,50г (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 1(г)) з вмістом 0,051г сульфатної кислоти перемішували протягом 15 хвилин при 133Па, а потім 3 години при 190°C (масляна баня) та 133Па, при цьому тверда фаза розчинилася з утворенням коричневого розчину. Суміші дали охолонути до кімнатної температури, і темний розчин вилили у 100мл води. Водну фазу перемішували протягом 1,75 години, а потім тричі по 30мл екстрагували дихлорметаном. Поеднані екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували до воскоподібного продукту, який хроматографували на силкагелі С-18 з оберненою фазою (EM Separations LiCrocper RP-18). Колонку елюювали з градієнтом від 10% води-метанолу до чистого метанолу, сирий продукт елюювали метанолом як жовтий воскоподібний продукт, який суспендували у воді і випарювали воду у вакуумі, одержавши потрібну сполуку як жовтий воскоподібний продукт (0,62г, 61%), т.пл. 147-154°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,15 (d, J = 8,1Гц, 2, 2 феніл СН), 7,88 (d, J = 8,2Гц, 2, 2 феніл СН), 7,70 (d, J = 16,0Гц, 1, СН=), 6,77 (d, J = 16,0Гц, 1, СН=), 4,28 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,91 (d, J = 7,0Гц, 2, CH₂N), 3,78 (d, J = 7,1Гц, 2, CH₂N), 3,68 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,38 (m, са 25, са 12,5 CH₂O), 3,22 (s, 3, CH₃), 2,0 - 1,5 та 1,3 - 0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₉N₄O₄(C₂H₄O)_{7,2}*0,6H₂O: С 62,56, Н 8,00, N 6,69, знайд.: С 62,62, Н 8,00, N 6,69.

Приклад 4 Естер метилтетраетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

2,0г естеру метилполіетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 3) розділяли на компоненти повторним хроматографуванням на хроматотроні (Harrison Research). Порції етерної суміші (250 - 350)мг в етилацетаті наносили на попередньо витриману в гексані пластинку діоксиду силіцію товщиною 1мм, і елюювали етилацетатом в гексані з градієнтом 5 - 20%. Фракції конкретних олігомерів збирали окремо, ідентичні фракції з різних пластинок поєднували та концентрували. Всі змішані фракції поєднували та рехроматографували. Естер метилтетраетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти отримали як білий порошок (0,043г), т.пл. 171 - 174°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (d, J = 8,4Гц, 2, 2 феніл СН), 7,91 (d, J = 8,4Гц, 2, 2 феніл СН), 7,72 (d, J = 16,1Гц, 1, СН=), 6,80 (d, J = 16,1Гц, 1, СН=), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (d, J = 7,1Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,1Гц, 2, CH₂N), 3,71 (m, 2, CH₂O), 3,58-3,42 (m, 12, 6 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₆N₄O₄(C₂H₄O)₄*0,6H₂O: С 64,25, Н 7,75, N 8,10, знайд.: С 64,11, Н 7,56, N 8,07.

Приклад 5 Естер метилпентаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Хроматографічним розділенням естеру метилполіетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 3, 2,0г) розділяли на компоненти як описано в прикладі 4. Потрібний продукт отримали як жовту воскоподібну речовину (0,092г), т. пл. 166 - 161°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (d, J = 8,2Гц, 2, 2 феніл СН), 7,91 (d, J = 8,2Гц, 2, 2 феніл СН), 7,72 (d, J = 16,0Гц, 1, СН=), 6,79 (d, J = 16,1Гц, 1, СН=), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (d, J = 7,0Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,0Гц, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60-3,40 (m, 16, 8 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,0 - 1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₆N₄O₄(C₂H₄O)₅*0,15H₂O: С 64,38, Н 7,80, N 7,70, знайд.: С 64,44, Н 7,90, N 7,57.

Приклад 6 Естер метилгексаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Хроматографічним розділенням естеру метилполіетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 3, 2,0г) розділяли на компоненти як описано в прикладі 4. Потрібний продукт отримали як жовту воскоподібну речовину (0,092г), т.пл. 160 - 162°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (d, J = 8,2Гц, 2, 2 феніл СН), 7,91 (d, J = 8,2Гц, 2, 2 феніл СН), 7,72 (d, J = 16,0Гц, 1, СН=), 6,79 (d, J = 16,1Гц, 1, СН=), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,93 (d, J = 6,8Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,2Гц, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60-3,40 (m, 20, 10 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₆N₄O₄(C₂H₄O)₆*0,20H₂O: С 63,74, Н 7,88, N 7,35, знайд.: С 63,69, Н 7,92, N 7,34.

Приклад 7 Естер метилгептаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Хроматографічним розділенням естеру метилполіетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 3, 2,0г) розділяли на компоненти як описано в прикладі 4. Потрібний продукт отримали як жовту воскоподібну речовину (0,092г), т.пл. 154-156°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (d, J = 8,4Гц, 2, 2 феніл СН), 7,91 (d, J = 8,4Гц, 2, 2 феніл СН), 7,73 (d, J = 16,0Гц, 1, СН=), 6,79 (d, J = 16,1Гц, 1, СН=), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (d, J = 7,0Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J = 7,2Гц, 2,

CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60-3,40 (m, 24, 12, CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₆N₄O₄(C₂H₄O)₇*0,25H₂O: C 63,18, H 7,95, N 6,85, знайд.: C 63,15, H 7,97, N 6,93.

Приклад 8 Естер метилоктаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)цинамової кислоти

Хроматографічним розділенням естеру метилполіетиленгліколевого (n = 7,2) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 3, 2,0г) розділяли на компоненти як описано в прикладі 4. Потрібний продукт отримали як жовту воскоподібну речовину (0,092г), т.пл. 150 - 151°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 8,18 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,73 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,79 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J=7,2 Гц, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,60-3,40 (m, 28, 14 CH₂O), 3,24 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₉H₃₆N₄O₄(C₂H₄O)₈*0,25H₂O: C 62,73, H 8,01, N 6,50, знайд.: C 62,65, H 8,10, N 6,56.

Приклад 9 Естер метилдекаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)цинамової кислоти

(а) Монометилдекаетиленгліколевий етер

т-Бутоксид калію (Aldrich, 95%, 239,24г) додавали порціями протягом 1,25 годин до розчину монометилтріетиленгліколевого етеру (Aldrich, 300мл, 1,9моль) та 1,2-біс(2-хлоретоксі)етану (Aldrich, 500г), підтримуючи температуру 16 - 20°C (льодяна баня). Після видалення бані температуру підвищували до 30°C перед подальшим охолодженням до кімнатної температури і перемішували при цій температурі 2 години, а потім 18 годин при 110°C, а далі видаляли летючі продукти (2,5кПа, 110 - 125°C). В'язкий залишок розбавляли 1,7л толуолу та фільтрували крізь Celite™. Толуол відганяли так, щоб температура реактору не перевищувала 165°C, і метилгексаетиленглікольхлорид виділяли фракційною перегонкою світлокоричневого залишку (80Па, 155 - 190°C, 95,78г, 16%).

т-Бутоксид калію (Aldrich, 95%, 39,0г) додали протягом 25 хвилин до розчину тетраетиленгліколю (Aldrich, 412,7г) та 95,8г одержаного вище метилгексаетиленглікольхлориду при температурі 18°C (ацетон-льодяна баня) і перемішували при 120°C протягом ночі, доводили рН до 7 додаванням 11,7мл 12Н гідрохлоридної кислоти, а далі видаляли летючі продукти (64Па, до 185°C). Темний маслоподібний залишок розбавляли 250мл толуолу, обробляли 38,1г хлориду кальцію і через 18 годин перемішування фільтрували крізь Celite™ і концентрували до темного масла, яке фракційне переганяли з одержанням 64,4г (45%) янтарного масла.

Аналітичний зразок отримували хроматографією на силікагелі, елюючи 4% метанолом у хлороформі з одержанням безбарвного масла. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 4,58 (t, J=5,5 Гц, 1, OH), 3,58-3,38 (m, 40, 20 CH₂O), 3,24 (s, 3, OCH₃).

Аналіз: розр. для C₂₁H₄₄O₁₁: C 53,37, H 9,38, знайд.: C 53,09, H 9,47.

(б) (Е)-метил[4-(диметоксиметил)цинамат]

Диметилацеталь 4-формілцинамової кислоти (Cleeland Jr et al., патент США 3969373, 20,00г) та 12,44г карбонату калію перемішували в 190мл безводного N,N-диметилформаміду протягом 5 хвилин, додавали 12,8г метиліодиду і енергійно перемішували суміш з обережним нагріванням (масляна баня при 40°C) протягом 18 годин. Летючі продукти випарювали у вакуумі і розподіляли залишок між 400мл гексану та 100мл води. Гексановий шар сушили сульфатом магнію та випарювали, одержавши (Е)-метил[4-(диметоксиметил)цинамат] як блідо-жовте масло (18,98г, 89%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) підтверджує структуру.

Аналіз: розр. для C₁₃H₁₆O₄: C 66,09, H 6,83, знайд.: C 65,96, H 6,86.

(в) Естер метилдекаетиленгліколевого етеру та 4-формілцинамової кислоти Розчин 4,96г метил[4-(диметоксиметил)цинамату] з операції (б), 14,87г монометилдекаетиленгліколевого етеру з операції (а) та 1,05мл ізопропоксиду титану (IV) (Aldrich) перемішували при 110°C у високому вакуумі протягом 18 годин, охолоджували отримане чорне масло до 35°C, обробляли 24,5мл 1Н гідрохлоридної кислоти та тричі по 100мл екстрагували толуолом. Поєднані екстракти концентрували до темного масла, яке хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі з одержанням 4,60г (34%) жовтого масла. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 10,54 (s, 1, CHO), 7,98 (m, 4, 4 феніл CH), 7,76 (d, J=16 Гц, 1, CH=), 6,88 (d, J=16 Гц, 1, CH=), 4,31 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,51 (m, 36, 18 CH₂O), 3,25 (s, 3, OCH₃).

Аналіз: розр. для C₃₁H₅₀O₁₃*0,65H₂O: C 537,96, H 8,05, знайд.: C 57,95, H 7,95.

(г) Естер метилдекаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)цинамової кислоти

Потрібну сполуку виготовили з 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу способом J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370. Згідно зі способом з прикладу 1(г) 2г 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрузурацилу з прикладу 1(в) перетворили у 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацил, який далі комбінували з 3,62г естеру метилдекаетиленгліколевого етеру та 4-формілцинамової кислоти з прикладу 9(в) у 50мл етанолу. Утворену жовту суміш концентрували і напівтвердий жовтий залишок сушили випарюванням кількох порцій абсолютного етанолу. Утворений напівтвердий жовтий продукт (промійна Шифова основа) перемішували у 60мл диметоксіетану з 1,6г іоду (6,31 ммоль) при 50°C (масляна баня) протягом 18 годин. До гарячої суміші до знищення йодного забарвлення

додавали насичений водний розчин тіосульфату натрію. Водну суміш концентрували до 20мл, розбавляли 50мл води та 4 рази по 50мл екстрагували хлороформом. Поєднані органічні фази сушили сульфатом магнію та концентрували, одержавши твердий маслянистий продукт, який хроматографували на силікагелі, елюючи 6% метанолом у хлороформі з одержанням 3,60г жовтого масла, яке розподіляли між 150мл хлороформу та 50мл води, концентрували органічний шар і залишок масла осаджували з дихлорметану гексаном, отримавши потрібну сполуку як жовтий порошок, який промивали гексаном та сушили у вакуумі при 56°C (2,57г, 47%), т.пл. 143 - 145°C, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,16 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,70 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,78 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,29 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,92 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 3,78 (d, J=7,1 Гц, 2, CH₂N), 3,69 (t, J=4,6 Гц, 2, CH₂O), 3,60-3,35 (m, 36, 18 CH₂O), 3,23 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₄₉H₇₆N₄O₁₄: C 62,28, H 8,10, N 5,93, знайд.: C 62,14, H 8,06, N 6,02.

Приклад 10 Естер метилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(а) Монометилноаетиленгліколевий етер

Суміш гексаетиленгліколю (Aldrich, 100г) та бензилброміду (Aldrich, 12г) у 80мл 50% за масою водного гідроксиду натрію перемішували при 100°C (масляна баня) під азотом протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою до об'єму 500мл та екстрагували 200мл діетилового етеру для видалення дибензилованого продукту. До водного шару додавали 100г хлориду натрію і 6 разів по 100мл екстрагували діетиловим етером. Поєднані екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 25г (20% відносно гліколю) монобензилгексаетиленгліколевого етеру як масло. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 7,30 (m, 5, 5 феніл CH), 4,53 (s, 2, бензил CH₂), 3,69-3,54 (m, 22, 11 CH₂O), 3,06 (br s, 3, OH та OCH₃).

Розчин 38г толуолсульфонілхлориду (Aldrich) та 16,4г монометилтріетиленгліко-левого етеру (Aldrich) у 150мл сухого піридину перемішували при 0°C (льодяна баня) 4 години, а потім 18 годин перемішували при кімнатній температурі і виливали в 500мл льодяної води та тричі по 300мл екстрагували діетиловим етером. Поєднані екстракти промивали 3 Н HCl та водою, сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 20,0г (62% відносно гліколю) метилтозилтріетиленгліколевого етеру як безбарвне масло. ¹H ЯМР (COCl₃) δ: 7,75 (d, J=8,0 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,30 (d, J=8,1 Гц, 2, 2 феніл CH), 4,11 (t, J=4,8 Гц, 2, CH₂OS), 3,65-3,41 (m, 10, 5 CH₂O), 3,32 (s, 3, OCH₃), 2,40 (s, 3, бензил CH₃).

Розчин 22,3г отриманого раніше монобензилгексаетиленгліколевого етеру у 100мл безводного тетрагідрофурану додали до суспензії 3,5г 50% NaN у 100мл безводного тетрагідрофурану та 30 хвилин перемішували при кімнатній температурі і краплями додали 22,0г отриманого раніше метилтозилтріетиленгліколевого етеру у 100мл безводного тетрагідрофурану, кип'ятили під азотом протягом ночі під зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури гасили 500мл води та тричі по 300мл екстрагували діетиловим етером. Поєднані екстракти промивали 3 Н HCl та водою, сушили сульфатом натрію та концентрували, одержавши 27,0г (88%) метилбензилового етеру нонаетиленгліколю як масло. ¹H ЯМР (COCl₃) δ: 7,31 (m, 5, 5 феніл CH), 4,54 (s, 2, бензил CH₂), 3,62-3,52 (m, 36, 18 CH₂O), 3,35 (s, 3, CH₃).

Розчин 22,3г отриманого раніше метилбензилового етеру нонаетиленгліколю у 200мл метанолу струшували з 1,0г 10% паладію на активованому вугіллі (Aldrich) протягом ночі під воднем при 344,7кПа в апараті Парра. Каталізатор відфільтровували (Celite™). а безбарвний фільтрат концентрували у вакуумі, одержавши 23г (74%) монометилового етеру нонаетиленгліколю як масло. ¹H ЯМР (COCl₃) δ: 3,67-3,47 (m, 36, 18CH₂O), 3,32(s, 3, CH₃).

Аналіз: розр. для C₁₉H₄₀O₁₀: C 53,26, H 9,41, знайд.: C 53,25, H 9,41.

(б) Естер метилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Суміш 22,0г 4-формілцинамової кислоти (Aldrich), 60г (74%) монометилового етеру нонаетиленгліколю з операції (а) та 10г толуолсульфонової кислоти (Aldrich), у 600мл безводного ксилолу гріли під зворотним холодильником (масляна баня) протягом 4годин, поки в пастці Дина-Старка не набиралося приблизно 2мл (110ммоль) води, концентрували до приблизно 100мл, охолоджували до кімнатної температури та пропускали через колонку з силікагелем. Естер метилноаетиленгліколевого етеру та 4-формілцинамової кислоти елювали сумішшю 60:40 хлороформу та ацетону, одержавши його як масло (72г, 97%). ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 10,01 (s, 1, CHO), 7,89 (d, J=8,1 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,71 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 7,66 (d, J=8,1 Гц, 2, 2 феніл CH), 6,57 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,37 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,77 (m, 2, CH₂O), 3,67-3,521 (m, 32, 16 CH₂O), 3,35 (s, 3, CH₃).

Аналіз: розр. для C₃₁H₅₀O₁₃*0,65H₂O: C 53,96, H 8,05, знайд.: C 57,95, H 7,95.

Потрібну сполуку виготовили з 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу способом J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370. Згідно зі способом з прикладу 9(г) 10, 4г 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу з прикладу 1(г) конденсували з 18,0 одержаного вище естеру метилноаетиленгліколевого етеру з 4-формілцинамовою кислотою, отримавши потрібну сполуку як світло-жовтий твердий продукт (20,0 г, 74%), т.пл. 143-145°C, ¹H ЯМР (DMSO-d₆) δ: 8,28 (d, J=8,3 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,74 (d, J=16,2 Гц, 1, CH=), 7,67 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 6,55 (d, J=15,9 Гц, 1, CH=), 4,40 (m, 2, CO₂OCH₂), 4,08 (d, J=6,9 Гц, 2, CH₂N), 4,00 (d, J=7,3 Гц, 2, CH₂N), 3,80 (m, 2, CH₂O), 3,72-3,52 (m, 32, 16 CH₂O), 3,35 (s, 3, CH₃), 2,05-1,03

(m, 2, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $C_{47}H_{72}N_{4}O_{13}$: C 62,65, H 8,05, N 6,32, знайд.: C 62,40, H 7,92, N 6,42.

Приклад 11 Естер метилполіетиленгліколевого (n = 11,7) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Густу суспензію у 365г монометилполіетиленгліколевого етеру (Aldrich, середня молекулярна маса 550, висушений попередньо випарюванням з толуолом) 5,50г (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 1(г)) з вмістом 0,57г сульфатної кислоти перемішували протягом 15 хвилин при 133Па, а потім жовту реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при 190°C (масляна баня) та 133Па, при цьому тверда фаза розчинилася з утворенням коричневого розчину. Після охолодження до кімнатної температури темний розчин вилили у 150мл води. Водну фазу перемішували протягом 1,5 години, а потім тричі по 120мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані екстракти промивали 150мл води і доводили рН водного шару до 6,5 концентрованим гідроксидом амонію. Екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували до масла, яке хроматографували на силікагелі C-18 з оберненою фазою (EM Separations LiCroprep RP-18). Колонку елюювали з градієнтом від 30% води-метанолу до чистого метанолу, сирий продукт елюювали метанолом. Цей оранжевий воскоподібний продукт дали хроматографувати на силікагелі, потрібну сполуку елюювали 1 - 5% метанолом у хлороформі як жовтий воскоподібний продукт який розчиняли у хлороформі і осаджували додаванням гексану, одержавши потрібну сполуку як жовтий воскоподібний продукт (6,34г, 56%), т.пл. 140-143°C, 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,15 (d, J=8,5 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,88 (d, J=8,5 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,70 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,77 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,28 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,92 (d, J=7,0 Гц, 2, CH_2N), 3,78 (d, J=17,2 Гц, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,6-3,35 (m, ca 42, ca 10,5 CH_2CH_2O), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $C_{29}H_{36}N_4O_4(C_2H_4O)_{11,6} \cdot 0,4H_2O$: C 61,30, H 8,20, N 5,48, знайд.: C 61,24, H 8,26, N 5,54.

Приклад 12 Естер гексаетиленгліколю та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(а) Естер гексаетиленгліколю та 4-формілцинамової кислоти

Розчин 16,1г (68,1ммоль) (Е)-метил[4-(диметоксиметил)цинамату] з операції 9(б) та 6,34мл ізопропоксиду титану (Aldrich) перемішували в надлишку (52,76г) сирого моно(тетрагідрофураніл)гексаетиленгліколевого етеру (J.W. Cornforth, E.D. Morgan, K.E. Potts, R.J.W. Rees, Tetrahedron. 1973, 29:1659-1667) при кімнатній температурі протягом 3 діб, а потім перемішували при 120°C у вакуумі 267Па протягом 4 годин, охолоджували до 32°C, додавали 80мл (80ммоль) 1 Н гідрохлоридної кислоти, а потім утворений водний розчин перемішували при 32 - 40°C протягом 1,5 годин і розбавляли 10мл води, перемішували ще 30 хвилин і ще розбавляли 10мл води. Через 2,5 години розчин охолоджували до кімнатної температури та тричі по 100мл екстрагували толуолом. Поєднані екстракти сушили сульфатом натрію та концентрували до 33,81г масла, яке хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі, і сушили випарюванням етанолу з одержанням 8,80г (29%) жовтого воскоподібного твердого продукту. 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 10,06 (s, 1, CHO), 7,98 (m, 4, 4 феніл CH), 7,77 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,88 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,60 (m, 1, OH), 4,31 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,71 (m, 2, CH_2O), 3,51 (m, 20, 10 CH_2O).

Аналіз: розр. для $C_{22}H_{32}O_9 \cdot 0,35H_2O \cdot 0,25C_2H_5OH$: C 58,97, H 7,52, знайд.: C 58,43, H 7,40.

(б) Естер гексаетиленгліколю та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Потрібну сполуку виготовили з 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу способом J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370. Згідно зі способом з прикладу 9(г) 7,68г 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу з прикладу 1(г) конденсували з 10,52г естеру гексаетиленгліколю та 4-формілцинамової кислоти з операції (а), отримавши потрібну сполуку як світло-жовтий твердий продукт (8,0г, 45%), т.пл. 165-168°C, 1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,17 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,78 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,80 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,93 (d, J=6,9 Гц, 2, CH_2N), 3,80 (d, J=7,2 Гц, 2, CH_2N), 3,71 (m, 2, CH_2O), 3,65-3,40 (m, 20, 10 CH_2O), 2,10-1,5 та 1,6-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $C_{40}H_{58}N_4O_{10} \cdot 0,9H_2O$: C 62,30, H 7,82, N 7,27, знайд.: C 62,33, H 7,80, N 7,26.

Приклад 13 Естер метилполіетиленгліколевого (n = 23,9) етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(а) (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діон

Густу суспензію 2,97 г (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з прикладу 1(г)) у 50мл безводного N,N-диметилформаміду швидко нагріли під зворотним холодильником майже до кипіння під азотом і додали до блідо-жовтої суспензії 1,17г N,N'-карбонілдіімідазолу (Lancaster Synthesis), яка рідшала та ставала оранжевою з виділенням газу, а через хвилину стала ярко-жовтою і загусла з утворенням жовтого твердого продукту. Суміш перемішували протягом 18 годин розбавляли 30мл дихлорметану та фільтрували. Ярко-жовтий продукт на фільтрі промивали 30мл дихлорметану та частково сушили на повітрі, а далі при 13Па та 40°C, одержавши (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діон

як жовтий порошок (3,25г, 96%), т.пл. 310°C (розкл.), ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,74 (s, 1, імідазол CH), 8,20 (d, J=8,9 Гц, 2, 2 феніл CH), 8,06 (d, J=7,7 Гц, 2, 2 феніл CH), 8,03 (d, J=14,8 Гц, 1, CH=), 7,93 (s, 1, імідазол CH), 7,72 (d, J=15,7 Гц, 1, CH=), 7,14 (s, 1, імідазол CH), 3,92 (d, J=7,0 Гц, 2, CH_2N), 3,77 (d, J=7,4 Гц, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,6-3,35 (m, ca 42, ca 10,5 $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$), 3,23 (s, 3, CH_3), 2,0-1,5 та 1,25-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $\text{C}_{31}\text{H}_{36}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0,35\text{C}_3\text{H}_7\text{ON}$: C 67,98, H 6,84, N 15,91, знайд.: C 67,93, H 6,67, N 15,92.

(б) Естер метилполіетиленгліколевого (n=23,9) етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цианомової кислоти

Густу суспензію 2,25г (E)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1H-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9H-пурин-2,6(1H,3H)-діону з операції (а) у 50мл безводного N,N-диметилформаміду нагріли до 60°C (масляна баня) під азотом і додали до ярко-жовтої суспензії 4,80г монометилполіетиленгліколевого етеру (Sheatwater Polimer, середня молекулярна маса 1100г, висушений попередньо випарюванням з толуолом), а потім 658мл 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену (Aldrich). Добавка основи призвела до появи інтенсивно-червоного кольору та практично повного розчинення ацилімідазолу. Червону суміш перемішували протягом 2,5 діб при 60°C, при цьому уся тверда фаза розчинилася. pH світло-червоного розчину довели до 5 сульфатною кислотою і видалили з утвореного світло-жовтого розчину летючі продукти при 32Па та 47°C, отримавши 11,47г жовтого масла, яке хроматографували на силікагелі C-18 з оберненою фазою (EM Separations LiCroprep RP-18). Колонку елюювали з градієнтом від 40% води-метанолу до чистого метанолу, сирий продукт елюювали метанолом з одержанням 10,25г жовтого твердого продукту, який далі хроматографували на силікагелі, потрібну сполуку елюювали 4 - 10% метанолом у дихлорметані як блідо-жовтий склоподібний продукт (5,73г, 92%), який розтирали у гексані, отримавши жовтий твердий воскоподібний продукт, т.пл. 97-98°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,18 (d, J=8,2 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,91 (d, J=8,6 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,72 (d, J=15,8 Гц, 1, CH=), 6,79 (d, J=15,9 Гц, 1, CH=), 4,30 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,94 (d, J=7,0 Гц, 2, CH_2N), 3,80 (d, J=7,8 Гц, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,57-3,41 (m, ca 88, ca 44 CH_2O), 3,25 (s, 3, CH_3), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{23,4} \cdot 0,3\text{ON}_2\text{O}$: C 59,02, H 8,53, N 3,58, знайд.: C 59,05, H 8,57, N 3,62.

Приклад 14 Естер метилполіетиленгліколевого (n = 23,9) етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цианомової кислоти

Способом з прикладу 13 2,16г (E)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1H-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9H-пурин-2,6(1H,3H)-діону з прикладу 13(а) сполучали з 9,60г монометилполіетиленгліколевого етеру (Aldrich, середня молекулярна маса 2000г), отримавши 6,80г (76%) потрібної сполуки як жовтий порошок, т.пл. 56-64°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,18 (d, J=8,2 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,91 (d, J=8,2 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,72 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,80 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,31 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,94 (m, 2, CH_2N), 3,80 (m, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,6-3,4 (m, ca 58, ca 29 CH_2O), 3,25 (s, 3, CH_3), 1,8-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{41,5}$: C 57,67, H 8,73, N 2,40, знайд.: C 57,51, H 8,51, N 2,31.

Приклад 15 Естер метилполіетиленгліколевого етеру та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цианомової кислоти

Способом з прикладу 13 2,16г (3,84ммоль) (E)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1H-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9H-пурин-2,6(1H,3H)-діону з прикладу 13(а) сполучали з 3,30г (4,40ммоль) монометилполіетиленгліколевого етеру (Aldrich, середня молекулярна маса 750г), отримавши 3,30г (74%) потрібної сполуки як жовтий твердий воскоподібний продукт, т.пл. 124-125°C, ^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ : 8,18 (d, J=8,2 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,91 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,72 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,80 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,31 (m, 2, CO_2OCH_2), 3,94 (m, 2, CH_2N), 3,80 (m, 2, CH_2N), 3,70 (m, 2, CH_2O), 3,6-3,4 (m, ca 58, ca 29 CH_2O), 3,25 (s, 3, CH_3), 1,8-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_4(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_{15} \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$: C 57,67, H 8,73, N 2,40, знайд.: C 57,51, H 8,51, N 2,31.

Приклад 16 Естер поліетиленгліколю (n = 32,2) та (E)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цианомової кислоти

1,69г (E)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1H-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9H-пурин-2,6(1H,3H)-діону з прикладу 13(а) додали під азотом до 90,0г (60,0ммоль) розплавленого поліетиленгліколю (Aldrich, середня молекулярна маса 1500г, висушений попередньо випарюванням з толуолом), розбавили жовту густу суспензію 40мл безводного N,N-диметилформаміду, нагріли до 60°C (масляна баня) і додали 494мл 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену (Aldrich), що призвело до появи інтенсивно-червоного кольору та практично повного розчинення ацилімідазолу. Суміш перемішували протягом 16,5 годин при 60°C, при цьому уся тверда фаза розчинилася. pH оранжевого розчину довели до 5 сульфатною кислотою і видалили з утвореного світло-жовтого розчину летючі продукти при 93Па та 50°C, отримавши залишок оранжевого масла, яке хроматографували на силікагелі C-18 з оберненою фазою (EM Separations LiCroprep RP-18). Колонку елюювали з градієнтом від 40% води-метанолу до чистого метанолу, сирий продукт елюювали метанолом з одержанням 8,50г жовтої плівки, яку далі хроматографували на силікагелі, потрібну сполуку елюювали 6 - 15% метанолом у дихлорметані як блідо-жовтий склоподібний продукт (5,83г), який розтирали

у гексані, отримавши жовтий твердий воскоподібний продукт (4,773г, 83%), т.пл. 83-84°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,92 (s, 1, NH), 8,14 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,87 (d, J=8,5 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,68 (d, J=15,7 Гц, 1, CH=), 6,76 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,56 (t, J=5,5 Гц, 1, OH), 4,26 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,90 (d, J=7,3 Гц, 2, CH₂N), 3,76 (d, J=6,9 Гц, 2, CH₂N), 3,66 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,2 (m, ca 120, ca 60 CH₂O), 3,25 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,3-0,8 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₈H₃₄N₄O₄(C₂H₄O)_{32,2}*0,2H₂O: C 58,02, H 8,60, N 2,93, знайд.: C 58,01, H 8,59, N 2,92.

Приклад 17 Естер поліетиленгліколю (n = 18,9) та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Способом з прикладу 16 1,69г (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діону з прикладу 13(а) сполучали з 60г поліетиленгліколю (Aldrich, середня молекулярна маса 1000г), отримавши 2,747г (85%) потрібної сполуки як жовтий твердий воскоподібний продукт, т.пл. <40°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 13,88 (s, 1, NH), 8,11 (d, J=8,0 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,83 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,66 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 6,73 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,55 (t, J=5,5 Гц, 1, OH), 4,26 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (m, 2, CH₂N), 3,80 (m, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,4 (m, ca 58, ca 29 CH₂O), 3,25 (s, 3, CH₃), 1,8-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил). (d, J=15,7 Гц, 1, CH=), 6,76 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,26 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,87 (d, J=6,9 Гц, 2, CH₂N), 3,74 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 3,66 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,3 (m, ca 88, ca 40 CH₂O, перекривання з H₂O), 2,1-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₈H₃₄N₄O₄(C₂H₄O)_{18,9}*1,2H₂O: C 58,77, H 8,39, N 4,17, знайд.: C 58,77, H 8,28, N 4,10.

Приклад 18 Естер поліетиленгліколю (n = 13) та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Способом з прикладу 16 5,553г (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діону з прикладу 13(а) сполучали з 121,0г поліетиленгліколю (Dow, середня молекулярна маса 600г), отримавши 6,94г (64%) потрібної сполуки як жовтий твердий воскоподібний продукт, т.пл. 142-143°C, ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,18 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 феніл CH), 7,72 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 6,79 (d, J=16,0 Гц, 1, CH=), 4,58 (t, J=5,3 Гц, 1, OH), 4,30 (m, 2, CO₂OCH₂), 3,94 (d, J=7,2 Гц, 2, CH₂N), 3,80 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,61-3,42 (m, ca 48, ca 24 CH₂O), 2,0-1,5 та 1,3-0,9 (обидва br m, 22 загалом, 2 циклогексил).

Аналіз: розр. для C₂₈H₃₄N₄O₄(C₂H₄O)₁₃*1,2H₂O: C 59,98, H 8,20, N 5,18, знайд.: C 59,96, H 8,18, N 5,13.

Приклад 19 Естер монометилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Розчин 0,2г отриманого в прикладі 10(б) естеру метилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти у 50мл ізопропанолу перемішували у присутності 0,04г 10% паладію на активованому вугіллі (Aldrich) протягом 23 годин під воднем при 2кПа в Buchi Pressflow Hydrogenator. Каталізатор відфільтровували (Celite™). а летючі продукти видаляли у вакуумі. З залишку масла 5 разів по 10мл випарювали хлороформ, одержавши після сушки при 0,2мм Hg та 50°C 0,165г (83%) потрібної сполуки як жовтий твердий воскоподібний продукт, т.пл. 85-86°C. ¹H ЯМР (CDCl₃) відповідає структурі.

Аналіз: розр. для C₄₇H₇₄N₄O₁₃: C 62,51, H 8,26, N 6,21, знайд.: C 62,39, H 8,27, N 6,27.

Приклад 20 Естер метилноаетиленгліколевого етеру та 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл]феніл}пропіолової кислоти

(а) Етиловий естер 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл]феніл}2,3-дибромпропіонової кислоти

Розчин 0,64г (4,0ммоль) бром у 10мл хлороформу додали при перемішуванні до розчину 1,90г (3,66ммоль) естеру етеру (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти в 25мл хлороформу, перемішували при кімнатній температурі та випарювали розчинник, одержавши 2,5г (100%) потрібної сполуки як білий твердий продукт. ¹H ЯМР (CDCl₃) δ: 8,31 (d, J=8,4 Гц, феніл CH, 2H), 7,56 (d, J=8,4 Гц, феніл CH, 2H), 5,40 (d, J=11,7 Гц, CHBr, 1H), 4,83 (d, J=11,7 Гц, CHBr, 1H), 4,38 (q, J=7,3 Гц, CO₂OCH₂, 2H), 4,08 (q, J=7,2 Гц, CH₂N, 2H), 4,03 (q, J=7,3 Гц, CH₂N, 2H), 2,04 (m, ц-гексил CH, 1H), 1,89 (m, ц-гексил CH, 1H), 1,5-1,8 (m, ц-гексил CH₂, 10H), 1,39 (t, J=7,3 Гц, кінцевий CH₃, 3H), 1,0-1,3 (m, ц-гексил CH₂, 10H).

(б) 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл]феніл}пропіолова кислота

2,8г етилового естеру 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл]феніл}2,3-дибромпропіонової кислоти (операція а цього прикладу) додали до 56мл 1М т-бутоксиду калію у т-бутанолі (Aldrich) при кімнатній температурі і перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім додавали 0,1мл води, перемішували протягом ще години і додавали 1 г активованого вугілля у 250мл води. Суміш перемішували 30 хвилин і профільтровували, Фільтрат підкислювали концентрованою гідрохлоридною кислотою (pH=1) і утворену суспензію перемішували 15 хвилин, відфільтровували і тричі по 50мл промивали водою. Твердий продукт сушили під зниженим тиском, одержавши 1,63г

(81%) потрібної сполуки. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,15 (d, $J=8,0$ Гц, феніл CH, 2H), 7,73 (d, $J=8,0$ Гц, феніл CH, 2H), 3,87 (d, $J=6,6$ Гц, CH_2N , 2H), 3,74 (d, $J=6,8$ Гц, CH_2N , 2H), 1,88 (br s, ц-гексил CH, 1H), 1,4-1,8 (m, ц-гексил CH, CH_2 , 11H), 0,8-1,2 (m, ц-гексил CH_2 , 10H). MS (ES): 487 (M-1), 443 (M-1- CO_2).

(в) Естер метилнонаетиленгліколевого етеру та 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл]феніл}2,3-дибромпропіонової кислоти

Розчин 0,324г (2,0ммоль) 1,1'-карбонілдіімідазолу у 10мл ацетонітрилу додали при перемішуванні до розчину 0,650г (1,33ммоль) 3-{4-[1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл]феніл}2,3-дибромпропіонової кислоти у 40мл безводного тетрагідрофурану та 4 години перемішували, додали 40мл ацетонітрилу та перемішували суспензію ще 30 хвилин та профільтровували. Твердий продукт двічі по 10мл промивали ацетонітрилом. сушили протягом ночі під зниженим тиском і змішували з 10мл безводного диметилформаміду, до суспензії додали 0,857г метилнонаетиленгліколевого етеру і перемішували суміш під азотом. Краплями додали 300 μl 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену і червоний розчин перемішували при кімнатній температурі годину, а потім ще годину при 40°C. Розчин охолодили до 20°C, додали 100мл метиленхлориду та довели рН до 5 1М гідросульфатом калію. Фази розділили і водну двічі по 20мл промили метиленхлоридом. Поеднані органічні фази сушили сульфатом магнію і фільтрували. Фільтрат концентрували під зниженим тиском і хроматографували на силікагелі, елюючи етилацетат/етанолом (9:1), з одержанням 0,105г потрібного твердого продукту (9%). ^1H ЯМР (CDCl_3) δ : 5,8,27 (d, $J=8,3$ Гц, феніл CH, 2H), 7,71 (d, $J=8,3$ Гц, феніл CH, 2H), 4,41 (t, $J=4,6$ Гц, CO_2OCH_2 , 2H), 4,06 (d, $J=7,3$ Гц, CH_2N , 2H), 3,97 (d, $J=7,2$ Гц, CH_2N , 2H), 3,78 (d, $J=4,8$ Гц, CH_2O , 2H), 3,7-3,6 (m, 15 CH_2 , 3OH), 3,52 (d, CH_2O , 2H), 3,34 (s, CH_3 , 3H), 2,04 (br s, ц-гексил CH, 1H), 1,85 (m, ц-гексил CH, 1H), 1,6-1,8 (m, ц-гексил CH, CH_2 , 10H), 1,0-1,2 (m, ц-гексил CH_2 , 10H). MS (FAB^+): 899 (M+1), 921 (M+Na).

Приклад 21 Естер метилнонаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(а) (Е)-3-(1,3-біс(циклогексил метил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамова кислота

Аналогічно операції (г) прикладу 1 2,79г (8,0ммоль) 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрозоурацилу відновили до 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу і конденсували з 3-формілцинамовою кислотою, отримавши (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамову кислоту як білувату тверду речовину (1,947г, 49%), т.пл. >350°C, ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) відповідає структурі.

Аналіз: розр. для $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4 \cdot 0,10\text{H}_2\text{O}$: С 68,30, Н 7,00, N 11,38, знайд.: С 68,33, Н 6,93. N 11,34.

(б) Естер метилнонаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти

Густу суспензію 0,50г (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти (з операції (а) у 10мл безводного N,N-диметилформаміду швидко нагріли під зворотним холодильником майже до кипіння під азотом і додали до блідо-жовтої суспензії 1,17г N,N'-карбонілдіімідазолу (Aldrich), суспензія рідшала та ставала оранжевою з виділенням газу, а через хвилину стала ярко-жовтою і загусла з утворенням жовтого твердого продукту. Суміш перемішували протягом 18 годин розбавляли 30мл дихлорметану та фільтрували. Ярко-жовтий продукт на фільтрі промивали 30мл дихлорметану та сушили при 40°C, одержавши (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(3-(2-(1H-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9H-пурин-2,6(1H,3H)-діон як жовтий порошок (0,403г). До суміші цієї сполуки та 0,350г монометилнонаетиленгліколевого етеру з прикладу 10(а) у 10мл N,N-диметилформаміду додали 0,112г 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену (Aldrich), і утворений розчин перемішували 20 годин при 55°C. Розчин охолодили до кімнатної температури та довели рН 1 Н HCl до 7. Додали 500мл хлороформу та двічі по 20мл промили водою. Поеднані органічні фази промили розсолон, сушили сульфатом магнію, концентрували під зниженим тиском і твердий воскоподібний залишок хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі, з одержанням 0,421г (63%) естеру метилнонаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти як твердий воскоподібний продукт. ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,53 (s, 1, арил CH), 8,13 (d, $J=7,7$ Гц, 1, арил CH), та 7,80 (d, $J=8,5$ Гц, 1, арил CH), 7,71 (d, $J=16,1$ Гц, 1, $\text{CH}=\text{N}$), 7,58 (m, 1, арил CH), 6,78 (d, $J=15,9$ Гц, 1, $\text{CH}=\text{N}$), 4,28 (m, 2, CH_2O), 3,91 (d, $J=7,2$ Гц, 2, CH_2N), 3,77 (d, $J=7,2$ Гц, 2, CH_2N), 3,68 (m, 2, CH_2O), 3,70-3,40 (m, 32, 16 CH_2), 3,21 (s, 3, CH_3), 2,1-1,6 та 1,4-1,0 (m, 22, циклогексил CH_2 та CH).

Аналіз: розр. для $\text{C}_{47}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_{13}$: С 62,65, Н 8,05, N 6,22, знайд.: С 62,57, Н 7,83, N 6,50.

Приклад 22 Метилнонаетиленглікольетерамід (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9H-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(а) 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксо-октакозил-28-амін

8,6г (34,4ммоль) 95% гідриду натрію додали до розчину гексаетиленгліколю (Aldrich, 100г) у 1000мл безводного тетрагідрофурану при 15°C і перемішували протягом години для повернення до кімнатної температури та краплями протягом години додавали 59,9г бензилброміду (Aldrich) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Охолоджену суміш розбавляли 200мл води та тричі по 350мл екстрагували діетилловим етером. Поеднані екстракти двічі по 100мл промивали водою. Поеднані водні шари насичали

хлоридом натрію та 4 рази по 400мл екстрагували дихлорметаном. Поєднані дихлорметанові фази промивали 200мл насиченого хлориду натрію, сушили сульфатом магнію та видаляли летючі продукти під зниженим тиском, одержавши 80,5г (64%) монобензилгексаетиленгліколевого етеру. ¹H ЯМР ідентичний представлено у прикладі 10(a). Розчин 80г монобензилгексаетиленгліколевого етеру в 750мл безводного ТГФ додавали до суспензії 5,4г 95% гідриду натрію у тетрагідрофурани, перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин краплями додавали розчин у 100мл ТГФ 68,4г виготовленого способом за прикладом 1(a) метилтозилтріетиленгліколевого етеру і кип'ятили під азотом протягом ночі під зворотним холодильником, додавали ще 2,5г гідриду натрію і кип'ятили під азотом протягом ще 24 годин. Суміш охолоджували (льодяна баня), гасили 2л води та двічі по 200мл екстрагували діетиловим етером. Водну фазу двічі по 250мл промивали метилхлоридом. Поєднані екстракти промивали 3N HCl та водою, сушили сульфатом магнію та концентрували до коричневого масла, яке фільтрували крізь шар силікагелю з промивкою метилхлоридом, який випарювали, одержавши 63,1г (57%) метилбензилового етеру наетиленгліколю як масло. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,23 (m, 5, 5 феніл CH), 4,38 (s, 2, бензил CH₂), 3,50-3,30 (m, 36, 18CH₂O), 3,13 (s, 3, CH₃).

Розчин 10г (19,3ммоль) метилбензилового етеру наетиленгліколю у 200мл етанолу струшували з 1,0г 10% паладію на активованому вугіллі (Aldrich) протягом 3 годин під воднем при 344,7кПа в апараті Парра. Каталізатор відфільтровували (Celite™), а фільтрат концентрували у вакуумі та сушили випарюванням з толуолом, одержавши 8,17г (99%) монометилового етеру наетиленгліколю як масло. ¹H ЯМР (DMCO-D₆) δ: 4,56 (t, 1, OH), 3,60-3,35 (m, 36, 18 CH₂O), 3,22 (s, 3, CH₃).

1,35г толуолсульфонілхлориду додали при 0°C до розчину 2,0г (4,7ммоль) монометилнаетиленгліколевого етеру у 15мл сухого піридину, перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, охолодили до 0°C та довели 12N HCl pH до 2. Додали 200мл води і тричі по 50мл промили метилхлоридом. Поєднані органічні фази промивали розсоллом, сушили сульфатом магнію та концентрували, одержавши 2,7г метилтозилнаетиленгліколевого етеру як безбарвне масло. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 7,85 та 7,55(2d, J=8,0 Гц, 4, C₆H₄), 4,18 (m, 2, CH₂OTos), 3,7-3,45 (m, 34, 17 CH₂O), 3,2 (s, 3, OCH₃), 2,40 (s, 3, CH₃).

До розчину 2,6г (4,42ммоль) метилтозилнаетиленгліколевого етеру у 10мл N,N-диметилформаміду додали 0,35г азиду натрію (Aldrich) та 0,020г йодиду натрію (Aldrich), гріли під зворотним холодильником протягом 18 годин, охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 50мл хлороформу. Цей розчин двічі по 10мл промивали водою, органічний шар сушили сульфатом магнію і концентрували до 2,25г безбарвного масла, яке розчиняли в 100мл етанолу та перемішували у присутності 0,2г 10% паладію на активованому вугіллі (Aldrich) протягом 48 годин під воднем при 103,4кПа в апараті Буші. Каталізатор відфільтровували (Celite™), а розчинник випарювали, одержавши 1,59г (77%) 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксо-октакозил-28-аміну як безбарвне масло. ¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ: 3,6-3,3 (m, 36, 18 CH₂ та NH₂), 3,2 (s, 3, CH₃). MC(Cl) 428(100%, M+1). 6,27.

(б) Метилнаетиленглікольєтерамід (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)цинамової кислоти

До суміші 0,43г (1,0ммоль) 2,5,8,11,14,17,20,23,26-нонаоксо-октакозил-28-аміну та 0,5г (0,92ммоль) (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(4-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пури-2,6(1Н,3Н)-діону з прикладу 13(a) у 10мл N,N-диметилформаміду додали 0,168г 1,8-діазабіцикло[5,4,0]ундец-7-ену і утворений червоний розчин перемішували при 55°C 18 годин. Додали ще 0,43г аміну та гріли ще 20 годин. Розчин охолодили до кімнатної температури, та довели 1N HCl pH до 7,0. Додали 25мл води і промили розчин 50мл етилацетату. Органічний шар промили розсоллом, висушили сульфатом магнію і концентрували під зниженим тиском, а потім хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі. Випарюванням розчинника одержали 0,064г потрібного жовтого твердого продукту (8%). ¹H ЯМР (DMCO-d₆) 8,24 (t, 1, NH), .8,15 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 арилу CH), та 7,69 (d, J=8,3 Гц, 2, 2 арилу CH), 7,47 (d, J=15,5 Гц, 1, CH=), 6,75 (d, J=15,8 Гц, 1, CH=), 3,92 (d, J=7,1 Гц, 2, CH₂N), 3,78 (d, J=7,2 Гц, 2, CH₂N), 3,6-3,3 (m, 36, 18 CH₂), 3,23 (s, 3, CH₃), 2,0-1,5 та 1,25-0,95 (обидва m, 22, циклогексил CH₂ та CH).

Аналіз: розр. для C₄₇H₇₃N₅O₁₂*0,85H₂O: C 61,67, H 8,22, N 7,65, знайд.: C 61,66, H 8,07, N 7,67.

Приклад 23 Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)бензойної кислоти

(а) (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)бензойна кислота

Аналогічно операції (г) прикладу 1 2,00г 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітрузоурацилу відновили до 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу і негайно конденсували з 1,424г 3-формілбензойної кислоти (Aldrich) описаним J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370 способом, отримавши потрібну сполуку як білувату тверду речовину (2,27г, 85%), т.пл. >250°C, ¹H ЯМР (DMCO-d₆) відповідає структурі.

Аналіз: розр. для C₂₆H₃₂N₄O₄: C 67,22, H 6,94, N 12,06, знайд.: C 67,10, H 6,97, N 12,04.

(б) Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пури-8-іл)бензойної кислоти

Густу суспензію 0,500г (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-

пурин-8-іл)бензойної кислоти (з операції (а) у 10мл безводного N,N-диметилформаміду швидко нагріли під зворотним холодильником майже до кипіння під азотом і додали до блідо-жовтої суспензії 1,17г N,N'-карбонілдіімідазолу (Aldrich), суспензія рідшала та ставала оранжевою з виділенням газу, а через хвилину стала ядро-жовтою і загусла з утворенням жовтого твердого продукту. Суміш перемішували протягом 18 годин, розбавляли 30мл дихлорметану та фільтрували. Ядро-жовтий продукт на фільтрі промивали 30мл дихлорметану та сушили при 40°C, одержавши (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(3-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діон як жовтий порошок (0,46г). Суміш 0,45г цієї сполуки, 0,393г монометилнаетиленгліколевого етеру з прикладу 10(а) та 0,242г безводного карбонату калію в 10мл ацетонітрилу перемішували 20 годин під зворотним холодильником. Додали 50мл хлороформу та промили 20мл 1Н НСІ. Органічний шар промили розсолон, сушили сульфатом магнію та хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі, з одержанням після випарювання розчиннику 0,262г (38%) естеру метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-3-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти як білий твердий воскоподібний продукт. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,79 (s) та 8,43 (d, J=7,9), 8,11 (d, J=8,0), та 7,57 (m, кожний 1, C₆H₄), 4,50 (m, 2, CH₂O), 3,99 (d, J=7,1 Гц, 2, CH₂N), 3,83 (m, 4, CH₂N та CH₂O), 3,70-3,40 (m, 32, 16CH₂), 3,28 (s, 3, CH₃), 2,1-1,6 та 1,4-1,0 (обидва m, 22, циклогексил CH₂ та CH). Аналіз: розр. для C₄₅H₇₀N₄O₁₃*0,52H₂O: С 61,05, Н 8,10, N 6,33, знайд.: С 61,05, Н 8,09, N 6,25.

Приклад 24 Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти

(а) (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойна кислота

Аналогічно операції (г) прикладу 1 1,00г 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітросурацилу відновили до 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу і негайно конденсували з 1,424г 4-формілбензойної кислоти (Aldrich) описаним J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370 способом, отримавши потрібну сполуку як білувату тверду речовину (0,720г, 54%), т.пл. >300°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) відповідає структурі.

Аналіз: розр. для C₂₆H₃₂N₄O₄: С 67,23, Н 6,94, N 12,06, знайд.: С 67,29, Н 6,98, N 12,02.

(б) Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти

Густу суспензію 0,500г (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти (з операції (а) у 10мл безводного N,N-диметилформаміду швидко нагріли під зворотним холодильником майже до кипіння під азотом і додали до блідо-жовтої суспензії 1,17г N,N'-карбонілдіімідазолу (Aldrich), суспензія рідшала та ставала оранжевою з виділенням газу, а через хвилину стала ядро-жовтою і загусла з утворенням жовтого твердого продукту. Суміш перемішували протягом 18 годин, розбавляли 30мл дихлорметану та фільтрували. Ядро-жовтий продукт на фільтрі промивали 30мл дихлорметану та сушили при 40°C, одержавши (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(3-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діон як жовтий порошок (0,32г). Суміш 0,32г цієї сполуки, 0,277г монометилнаетиленгліколевого етеру з прикладу 10(а) та 0,170г безводного карбонату калію в 10мл ацетонітрилу гріли 20 годин під зворотним холодильником. Додали 50мл хлороформу та промили 20мл 1Н НСІ. Органічний шар промили розсолон, сушили сульфатом магнію та хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі, з одержанням після випарювання розчиннику жовтої воскоподібної твердої речовини, яку переосаджували з етилацетату-гексану, Жовтий твердий воскоподібний продукт фільтрували та сушили до 0,355г (65%) естеру метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти як білий твердий воскоподібний продукт. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,24 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 CH), 8,06 (d, J=8,6 Гц, 2, 2 CH), 4,40 (m, 2, CH₂O), 3,90 (d, J=7,3 Гц, 2, CH₂N), 3,75 (m, 4, CH₂N та CH₂O), 3,70-3,40 (m, 32, 16 CH₂), 3,19 (s, 3, CH₃), 2,1-1,6 та 1,4-1,0 (m, 22, циклогексил CH₂ та CH).

Аналіз: розр. для C₄₅H₇₀N₄O₁₃: С 61,77, Н 8,06, N 6,40, знайд.: С 61,55, Н 7,99, N 6,52.

Приклад 25 Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти

(а) (Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойна кислота

Аналогічно операції (г) прикладу 1 2,00г 6-аміно-1,3-біс(циклогексилметил)-5-нітросурацилу відновили до 1,3-біс(циклогексилметил)-5,6-діаміноурацилу і негайно конденсували з 1,424г 2-формілбензойної кислоти (Aldrich) описаним J. Peruttmattam, Syn. Commun. 1989, 19:3367-3370 способом, отримавши потрібну сполуку як білувату тверду речовину (1,22г, 46%), т.пл. 271-274°C, ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) відповідає структурі.

Аналіз: розр. для C₂₆H₃₂N₄O₄: С 67,22, Н 6,94, N 12,06, знайд.: С 67,25, Н 6,99, N 12,11.

(б) Естер метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти

0,100г (Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти (з операції (а) способом з прикладу 24(а) перетворили в 0,82г (47%) естеру метилнаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)бензойної кислоти у вигляді янтарного масла. ¹Н ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 7,80-7,50 (m, 4, 4 ароматичних CH), 4,20 (m, 2, CH₂O), 3,80-3,60 (m, 4, 2 CH₂N),

3,50-3,20 (m, 34, 17 CH₂), 3,20 (s, 3, CH₃), 1,9-1,4 та 1,2-0,8 (m, 22, циклогексил CH₂ та CH).

Аналіз: розр. для C₄₅H₇₀N₄O₁₃*0,85(етилацетат)*0,64H₂O: C 60,50, H 8,18, N 5,83, знайд.: C 60,50, H 8,198, N 5,83.

Приклад 26 Естер метилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-6-оксо-2-тіоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

(Е)-2-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-6-оксо-2-тіоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамову кислоту (WO 96/04280, 0,5г, 0,99ммоль) естерифікували метилноаетиленгліколевим етером аналогічно операції (б) прикладу 24. Потрібну сполуку виділили як жовтий твердий воскоподібний продукт (0,145г, 20%). ¹H ЯМР (ДМСО-d₆) δ: 8,17 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 арильний CH), 7,90 (d, J=8,4 Гц, 2, 2 арильний CH), 7,69 (d, J=15,9 Гц, 1, CH=), 6,77 (d, J=16,1 Гц, 1, CH=), 4,53 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 4,40 (d, J=7,0 Гц, 2, CH₂N), 4,25 (m, 2, CH₂O), 3,70 (m, 2, CH₂O), 3,6-3,3 (m, 32, 16 CH₂), 3,23 (s, 3, CH₃), 2,4-2,0 (2m, 2, 2 CH циклогексилу). 1,80-1,60 та 1,20-1,0 (обидва m, 22, циклогексил CH₂).

Аналіз: розр. для C₄₇H₇₃N₄O₁₂S*0,89H₂O: C 60,49, H 7,97, N 6,00, S 3,44, знайд.: C 60,49, H 7,70, N 6,31, S 3,55.

Приклад 27 Естер метилноаетиленгліколевого етеру та (Е)-4-(1,3-біс(циклогексилметил)-1,2,3,6-тетрагідро-2,6-діоксо-9Н-пурин-8-іл)цинамової кислоти

як жовтий порошок (0,32г). До суміші 60,75г (112 ммоль) (Е)-1,3-біс(циклогексилметил)-8-(3-(2-(1Н-імідазол-1-ілкарбоніл)вініл)феніл)-9Н-пурин-2,6(1Н,3Н)-діону, та 31,0г (225ммоль) карбонату калію в 650мл ацетонітрилу додали 10,57г (135ммоль) монометилноаетиленгліколевого етеру з прикладу 10(а) гріли 18 годин під зворотним холодильником, охолоджували до кімнатної температури і додали 1200мл хлороформу та промили 800мл 1Н НСІ, 500мл води та двічі по 200мл розсолу. Органічний шар сушили сульфатом магнію, випарювали хлороформ і одержали сиру потрібну сполуку як жовтий твердий воскоподібний продукт, який двічі хроматографували на силікагелі, елюючи 10% метанолом у хлороформі, а потім 10% метанолом у етилацетаті, з одержанням після випарювання розчинника жовтої воскоподібної твердої речовини, яку переосаджували з етилацетату-гексану та сушили у вакуумі, отримавши 64,5г (65%) потрібної речовини як жовтий твердий воскоподібний продукт. ¹H ЯМР ідентичний зразку з прикладу 10(б).

Аналіз: розр. для C₄₇H₇₂N₄O₁₃: C 62,65, H 8,05, N 6,22, знайд.: C 62,33, H 7,94, N 6,25.

Приклади фармацевтичних композицій

У нижченаведених прикладах активним інгредієнтом може бути всяка сполуки формули (I) або її фармацевтичне прийнятна сіль чи сольват, переважно сполука з прикладів 2 - 26.

(1) Композиції таблеток

(i) перорально мг/таблетку

	A	B	C
Активний інгредієнт	25	25	25
Avicel™	13	-	7
Лактоза	78	47	-
Крохмаль (кукур)	-	9	-
Крохмаль (желатинов., NF15)	-	-	32
Натрій-гліколят крохмалю	5	-	-
Povidon™	3	3	-
Стеарат магнію	1	1	1
	125	85	65

(ii) Під'язично

	D	E
Активний інгредієнт	25	25
Avicel™		10
Лактоза	-	36
маніт	51	57
Сахароза	-	3
Аравійська камедь	-	3
Povidon™	3	-
Стеарат магнію	1	1

Композиції А-Е можна виготовити вологою грануляцією перших 6 інгредієнтів з Povidon™, а потім додаванням стеарату магнію та пресуванням.

(iii) защічно

	мг/таблетку
Активний інгредієнт	25
Гідроксипропілметилцелюлоза (ГПМЦ)	25
Polycarbophil™	39
Стеарат магнію	1
	90

Композицію можна виготовити безпосереднім пресуванням суміші інгредієнтів.

(2) Композиції капсул

(i) порошок

	мг/капсулу	
	F	G
Активний інгредієнт	25	25
Avicel™		45

Лактоза	153	-
Крохмаль (1500 NF)	-	117
Натрій-гліколят крохмалю	-	6
Стеарат магнію	2	2
	225	150

Композиції F та G можна виготовити змішуванням інгредієнтів та заповненням двочастинних твердих желатинових капсул утвореною сумішшю.

(ii) заповнення рідиною	мг/капсулу	
	H	I
Активний інгредієнт	25	25
Macrogol™ 4000 BP	200	-
Лецитин	-	100
Арахісова олія	-	100
	225	225

Композицію H можна виготовити плавленням Macrogol™ 4000 BP, диспергуванням активного інгредієнту у розплаві та заповненням двочастинних твердих желатинових капсул утвореною сумішшю.

Композицію I можна виготовити диспергуванням активного інгредієнту у лецитині та арахісовій олії та заповненням м'яких еластичних желатинових капсул утвореною дисперсією.

(iii) регульоване вивільнення	мг/капсулу	
Активний інгредієнт	25	
Avicel™	123	
Лактоза	62	
Тріетилцитрат	3	
Етилцелюлоза	12	
	225	

Композицію можна виготовити екструзією перших 4 активних інгредієнтів, сфероїдизацією та сушкою екструдату. Сухі кульки покривають етилцелюлозою як регулюючою вивільнення мембраною та заповнюють ними двочастинні тверді желатинові капсули.

(3) Композиції для внутрішньовенних ін'єкцій	
(i)	% за масою
Активний інгредієнт	25
Гідроксид натрію за потребою до	
pH	7
Вода для ін'єкцій до	100

Активний інгредієнт вносять в цитратний буфер і додають достатньо HCl для доведення pH до 7. Розчин доводять до потрібного об'єму та фільтрують крізь мікропористий фільтр у стерильні склянки, які закривають та упаковують.

Приклад G: Порошкові капсули для інгаляцій

Активний інгредієнт (порошок 0,5-7,0µm)	1,0мг
Лактоза (порошок 30-90µm)	49,0мг

Порошки змішують до досягнення однорідності та заповнюють ними тверді желатинові капсули придатного розміру. Приклад H: Аерозоль для інгаляцій

Активний інгредієнт (порошок 0,5-7,0µm)	50,0мг
100,00мг	
Натрій-сахарин (порошок 0,5-7,0µm)	5,0мг
Метанол	2,0мг
Трихлорфлуорметан	4,2г
Дихлордифлуорметан	до 10,0мл

Тріолеат сорбіту та метанол розчиняють у трихлорфлуорметані, а активний інгредієнт та натрій-сахарин диспергували у суміші, яку далі перенесли у придатний аерозольний балон, який через клапан заповнили дихлордифлуорметаном. Композиція забезпечує 0,5мг активного інгредієнту на кожні 100µл дози.

Біологічна активність

Карагенанове плевральне дослідження Антизапальну активність сполук згідно з винаходом запропоновано визначали описаним Vinegar R. et al., Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1981,168,24-32 способом, використовуючи самців щурів Lewis масою 150 ± 20г. Доза на базі карагенану складала 0,075мг/щура. Плевральний ексудат збирали через 4 години після ін'єкції карагенану. Гостра антизапальна активність була визначена інгібуванням плевального набряку та запальних клітин (нейтрофілів) у порівнянні з контрольною (тільки середовище) групою.

Дослідження викликаного оцтовою кислотою коліту Антизапальну активність сполук згідно з винаходом визначали на моделі викликаного оцтовою кислотою коліту у щурів описаним Frethland R. et al., 1990,255:572-576, способом, використовуючи самців щурів Lewis масою 275±20г. Сполуки застосовували перорально чи ректально за 24, 16 та 4 години перед 40-секундною введенням 3% оцтової кислоти у проксимальні 6см товстої кишки під слабкою анестезією. Шлунок негайно промивали 5мл фізіологічного розчину. Через 24 години щурів умертвляли та вирізали 6 см проксимальної ділянки товстої кишки для зважування набряку.

Нейтрофільне запалення визначали вимірюванням рівнів МРО в зчищеній слизовій товстої кишки цих пацієнтів. Антизапальну активність оцінювали за інгібуванням утворення набряку та рівнів МРО в слизовій у порівнянні з групою негативного контролю.

Результати

Сполука	ПЕГ	n (чи сер.)	Карагенан-плеврит(4год.)		НАс-коліт(24год.)	
			лежал. ЕД ₅₀ (мг/щура)		активн.доза (мг/кг), увед.	
			клітини	набряк	МРО	m _{тканини}
дексаметазон			0,02	0,015	0,03 внутр. кишк.	0,17 внутр. кишк.
приклад 9	CH ₃	10	0,02	0,2	5,0 внутр. кишк.	5,0 внутр. кишк.
приклад 10	CH ₃	9	0,5	0,5	50 пероральн.	50 пероральн.
приклад 15	CH ₃	15 чи 16	0,4	0,2	50 пероральн.	50 пероральн.
приклад 14	CH ₃	41,5	неакт. 0,5	0,5	не визнач.	не визнач.
приклад 18	ОН	13	0,1	0,1	не визнач.	не визнач.
приклад 17	ОН	18,9	0,1	0,1	не визнач.	не визнач.
прикладі 6	ОН	32,2	0,2	0,2	не визнач.	не визнач.

Вихідна кислота, тобто сполука з прикладу 1 не є активною в обох дослідках.

3) Модель септичного шоку in vivo: C Parvum/LPS-шок

Самцям мишей масою 25 - 30г (Charles River: Raleigh, NC) вводили внутрішньовенно (i.v.) 10 μ г вбитого C Parvum (Coparvax, Burroughs Wellcome, RTP, NC). Через 10 діб мишам i.v. вводили 20 μ г E. Coli 026 : B6 ліпополісахариду (LPS, Difco Labs, Detroit, MI) разом з анальгезуючим буторфенолом (150 μ /мишу). Тест-сполуку розчиняли в ДМСО та розбавляли 0,5% метилцелюлозою і давали перорально за 2 години до LPS та разом з ним.

Результати

Сполука/перор. доза	живих/усього	% виживання
контроль	0/8	0
Приклад 9\75мг/кг	4/8	50
Приклад 1\75мг/кг	2/8	25