



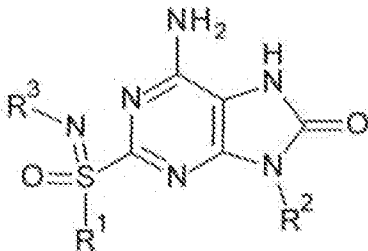
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **120450** (13) **C2**
(51) МПК*C07D 473/24* (2006.01)*A61K 31/435* (2006.01)*A61P 31/12* (2006.01)МІНІСТЕРСТВО РОЗВИТКУ
ЕКОНОМІКИ, ТОРГІВЛІ ТА
СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

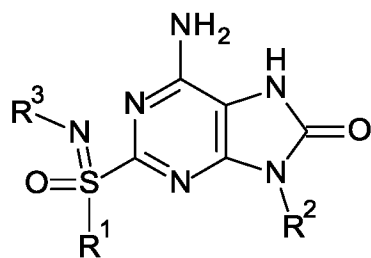
(21) Номер заявки:	a 2017 12023	(72) Винахідник(и):	Лян Чуньгень (CN), Мяо Кунь (CN), Ван Цзяньпін (CN), Юнь Хунін (CN), Чжен Сюфан (CN)
(22) Дата подання заявки:	04.05.2016	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2019	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	PCT/CN2015/078507, PCT/CN2016/078785	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/117670 A1, 09.11.2006 JP H11 193282 A, 21.07.1999 US 2010/143301 A1, 10.06.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.05.2015, 08.04.2016		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	CN, CN		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2018, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2019, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2016/059961, 04.05.2016		

(54) СПОЛУКИ І ПОХІДНІ СУЛЬФОНІМІДОІЛПУРИНОНУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ І ПРОФІЛАКТИКИ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**(57) Реферат:**

Даний винахід належить до сполук формули (I):

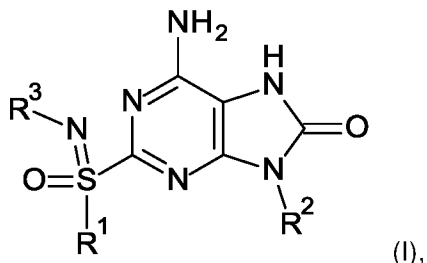
де R¹, R² і R³ є такими, як описано в даному документі, і до їх проліків або до їх фармацевтично прийнятних солей, енантіомерів і діастереомерів та до композицій, що включають сполуки, і способів застосування сполук.

UA 120450 C2

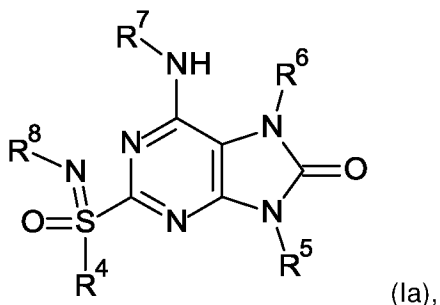


Даний винахід відноситься до нових сульфамідоїлпуринонів і до їх похідних, що мають агоністичну активність у відношенні Toll-подібних рецепторів, і до їх проліків, а також до їх одержання, до фармацевтичних композицій, що їх містять, і до їх потенційного застосування як лікарських засобів.

5 Область винаходу
Даний винахід відноситься до сполук формули (I),



та їх проліків формули (Ia),



10 де R¹-R⁸ є такими, як описано нижче, або до їх фармацевтично прийнятної солі, енантіомеру або діастереомеру.

Toll-подібні рецептори (Toll-like receptors, TLR) визначають широкий ряд консервативних патоген-асоційованих молекулярних патернів (ПАМП). Вони відіграють важливу роль в сприйнятті інвазивних патогенних організмів і подальшій ініціації вроджених імунних відповідей. У людини відомо 10 представників сімейства TLR, що представляють собою трансмембранні білки типу I, які характеризуються позаклітинним лейцин-багатим доменом і цитоплазматичною кінцевою ділянкою, яка містить консервативний домен Toll/ рецептора інтерлейкіну (IL)-1 (TIR). В межах даного сімейства TLR3, TLR7 TLR8 і TLR9 локалізуються всередині ендосом. TLR7 може активуватися шляхом зв'язування зі специфічним низькомолекулярним лігандом (тобто агоністом TLR7) або з його нативним лігандом (тобто ондинитковою РНК, онРНК). Вважають, що після зв'язування онРНК з TLR7 рецептор в його димеризованій формі зазнає структурну зміну, що приводить до подальшого рекрутингу адапторних білків до його цитоплазматичного домену, що включає ген мієлоїдного диференціювання первинної відповіді 88 (MyD88). Після ініціації каскаду передачі сигналу рецептора за допомогою біохімічного шляху MyD88 активуються цитоплазматичні фактори транскрипції, такі як регуляторний фактор інтерферону 7 (IRF-7) і ядерний фактор каппа В (NF-κB). Потім ці фактори транскрипції транслокуються в ядро та ініціюють транскрипцію різних генів, наприклад IFN-α та інших генів антивірусних цитокінів. TLR7 переважно експресується на плазмацитоїдних клітинах, а також на В-клітинах. При хронічних вірусних інфекціях змінена реактивність імунних клітин може вносити вклад в зниження вроджених імунних відповідей. Індукована агоністом активація TLR7 може, отже, представляти собою новий підхід до лікування хронічних вірусних інфекцій. (D. J Connolly and L. AJ O'Neill, Current Opinion in Pharmacology 2012, 12:510-518, P. A. Roethle et al, J. Med. Chem. 2013, 56, 7324-7333).

Сучасна терапія хронічної інфекції вірусу гепатиту В (HBV) заснована на двох різних типах лікарських засобів: традиційних антивірусних аналогах нуклеоз(т)идів і більш сучасного пегілованого інтерферону (ІФН)-α (ПЕГ-ІФН-α). Пероральні аналоги нуклеоз(т)идів діють за допомогою приглушення реплікації HBV. Даний курс лікування є довічним, і в процесі лікування часто розвивається резистентність до лікарського засобу. В якості альтернативного варіанту лікування деяких пацієнтів з хронічною інфекцією HBV застосовують пегілований ІФН-α (ПЕГ-ІФН-α) в межах кінцевої тривалості терапії. Хоча при цьому лікуванні щонайменше у невеликої відсоткової частки пацієнтів з HBV досягається сероконверсія HBeAg, небажані явища призводять до його поганої переносимості. Примітно, що функціональне лікування, яке визначається як сероконверсія HBsAg, при обох видах сучасної терапії відбувається дуже рідко.

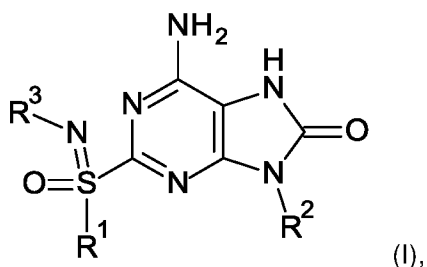
Тому існує невідкладна потреба у варіанті терапії нового покоління для лікування пацієнтів з HBV, що приводить до функціонального лікування. Лікування пероральним агоністом TLR7 є перспективним рішенням для забезпечення більш високої ефективності при кращій переносимості. В даний час пегілований ІФН- α (ПЕГ-ІФН- α) застосовується для лікування хронічної інфекції HBV і є альтернативою потенційно довічного лікування антивірусними аналогами нуклеоз(т)идів. У підгрупі пацієнтів з хронічним HBV терапія ПЕГ-ІФН- α може індукувати пролонгований імунологічний контроль вірусу після терапії кінцевої тривалості. Однак процентна частка пацієнтів з HBV, у яких досягається сероконверсія при терапії інтерфероном, низька (до 27 % для HBeAg-позитивних пацієнтів), і лікування, як правило, погано переноситься. Крім того, функціональне лікування (яке визначається як втрата і сероконверсія HBsAg) також трапляється досить часто як при лікуванні ПЕГ-ІФН- α , так і нуклеоз(т)идами. З урахуванням цих обмежень існує невідкладна потреба в удосконалених варіантах терапії для лікування та індукції функціонального лікування від хронічного HBV. Лікування пероральним низькомолекулярним агоністом TLR7 є перспективним підходом, який потенційно має більш високу ефективність і кращу переносимість (T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

Насправді для терапевтичних цілей було розглянуто кілька ідентифікованих агоністів TLR7. До теперішнього часу іміквімод (ALDARA™) є затвердженим Управлінням із санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (US FDA) лікарським засобом-агоністом TLR7 для місцевого застосування для лікування осередків ураження шкіри при папіломавірусі людини. Подвійний агоніст TLR7/8 резиквімод (R-848) і агоніст TLR7 852A оцінювався на лікуванні вірусу генітального герпесу і резистентної до хіміотерапії метастатичної меланоми у людини, відповідно. ANA773 являє собою пероральні проліки-агоністи TLR7, розроблені для введення пацієнтам з хронічною інфекцією вірусу гепатиту С (HCV) і з хронічною інфекцією гепатиту В. GS-9620 являє собою агоніст TLR7, що володіє пероральною біодоступністю. У дослідженні фази Ib показано, що лікування GS-9620 було безпечним, добре переносилося і приводило в результаті до дозозалежної індукції мРНК ISG15 у пацієнтів з хронічним гепатитом В (E. J. Gane et al, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Тому існує висока незадоволена клінічна потреба в розробці сильнодіючих і безпечних агоністів TLR7 як нового виду лікування HBV, щоб забезпечити додаткові терапевтичні рішення або замінити існуючі види терапії, що володіють лише частковою ефективністю.

Коротке викладення суті винаходу

В даному винаході запропонована серія нових сполук 6-аміно-2-сульфонімідоіл-9-заміщеного-7Н-пурін-8-ону, що мають агоністичну активність відносно Toll-подібних рецепторів, та їх проліків. Винахід також забезпечує біологічну активність таких сполук, які індукують підвищення рівня SEAP за допомогою активації Toll-подібних рецепторів, таких як рецептор TLR7, метаболічну конверсію проліків в вихідні сполуки в присутності гепатоцитів людини і терапевтичне або профілактичне застосування таких сполук і фармацевтичних композицій, що містять ці сполуки, та їх проліків для лікування або профілактики інфекційних захворювань, таких як HBV або HCV. В даному винаході також запропоновані сполуки, які мають переважаючу активність. Крім того, сполуки формули (I) та/або (Ia) також виявляють належну розчинність, селективність в порівнянні з TLR8, кліренс *in vitro* та *in vivo*, негативні результати тесту Еймса, hERG, GSH, фармакокінетичні (ФК) профілі та профілі безпеки.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I),



де

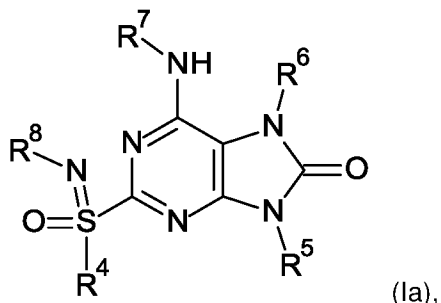
R¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, гало-C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіл або піролідиніл-C₁₋₆ алкіл;

R² являє собою C₁₋₆ алкіл, феніл-C₁₋₆ алкіл, піридиніл-C₁₋₆ алкіл або піримідиніл-C₁₋₆ алкіл, де зазначений феніл-C₁₋₆ алкіл, піридиніл-C₁₋₆ алкіл і піримідиніл-C₁₋₆ алкіл є незаміщеними або заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, C₁₋₆

алкілу, C₁₋₆ алкокси, ціано, карбокси, карбамоїлу, гало-C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілсульфонілу, C₁₋₆ алкоксикарбонілу, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і піперидинілкарбонілу;

R³ являє собою H;

- 5 або їх фармацевтично прийнятної солі, енантіомеру або діастереомеру.
Даний винахід також відноситься до проліків (Ia),



де

- 10 R⁴ являє собою C₁₋₆ алкіл, гало-C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіл або піролідиніл-C₁₋₆ алкіл;

- R⁵ являє собою C₁₋₆ алкіл, феніл-C₁₋₆ алкіл, піридиніл-C₁₋₆ алкіл або піримідиніл-C₁₋₆ алкіл, де зазначені феніл-C₁₋₆ алкіл, піридиніл-C₁₋₆ алкіл і піримідиніл-C₁₋₆ алкіл є незаміщеними або заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, ціано, карбокси, карбамоїлу, гало-C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілсульфонілу, C₁₋₆ алкоксикарбонілу, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і піперидинілкарбонілу;

R⁶ являє собою H або C₁₋₆ алкіл-C(O)O-C₁₋₆ алкіл-;

R⁷ являє собою H, C₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл або C₁₋₁₀ алкілкарбоніл;

- 20 R⁸ являє собою H, C₁₋₆ алкілкарбоніл, карбокси-C₁₋₆ алкілкарбоніл, C₁₋₆ алкілоксикарбоніл-C₁₋₆ алкілкарбоніл або бензоїл;

або їх фармацевтично прийнятної солі, енантіомеру або діастереомеру.

Винахід також відноситься до їх одержання, лікарським засобам на основі поєднання відповідно до винаходу та їх одержання, а також до застосування сполук формули (I) або їх проліків (Ia) як агоніста TLR7. Відповідно, сполуки формули (I) або їх проліки формули (Ia) корисні для лікування або профілактики інфекції HBV та/або HCV з агонізмом Toll-подібних рецепторів.

Докладний опис винаходу

- 30 Якщо не вказано інше, всі використовувані в даному документі технічні та наукові терміни мають таке ж значення, як зазвичай розуміють звичайні фахівці в області техніки, до якої належить даний винахід. Крім того, наведені нижче визначення представлені для ілюстрації і визначення значення і об'єму різних термінів, які використовуються для опису винаходу.

Визначення

- 35 Термін "C₁₋₆ алкіл" означає насичену нормальну або розгалужену алкільну групу, що містить від 1 до 6, зокрема, від 1 до 4 атомів вуглецю, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, трет-бутил і т. п. Конкретними "C₁₋₆ алкільними" групами є метил, етил і н-пропіл.

Термін "C₁₋₁₀ алкіл" означає насичену нормальну або розгалужену алкільну групу, що містить від 1 до 10, зокрема, від 1 до 7 атомів вуглецю. Конкретною "C₁₋₁₀ алкільною" групою є пропілбутил.

- 40 Термін "C₃₋₇ циклоалкіл" означає насичене вуглецеве кільце, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю, зокрема, від 3 до 6 атомів вуглецю, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т. п. Конкретною "C₃₋₇ циклоалкільною" групою є циклопропіл.

- 45 Термін "C₁₋₆ алкокси" означає групу формули C₁₋₆ алкіл-O-. Приклади C₁₋₆ алкоксигрупи включають без обмежень метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси, н-бутокси, ізобутокси і трет-бутокси. Конкретними групами "C₁₋₆ алкокси" є метокси, етокси та ізопропокси. Більш конкретно "C₁₋₆ алкокси" групою є етокси.

Терміни "атом галогену" і "галоген" в даному документі використовуються як взаємозамінні і означають атом фтору, хлору, бромю або йоду.

- 50 Термін "гало-C₁₋₆ алкіл" означає алкільну групу, де щонайменше один з атомів водню алкільної групи заміщений однаковими або різними атомами галогену, зокрема, атомами фтору. Приклади гало-C₁₋₆ алкілу включають монофтор-, дифтор- або трифтор-метил, -етил або -

пропіл, наприклад 3,3,3-трифторпропіл, 2-фторетил, 2,2,2-трифторметил, фторметил, дифторметил, трифторметил і трифторетил.

5 Термін "аміно" означає групу формули $-NR'R''$, де R' і R'' незалежно являють собою атом водню, C_{1-6} алкіл, C_{1-6} алкокси, C_{3-7} циклоалкіл, гетеро- C_{3-7} циклоалкіл, арил або гетероарил. Альтернативно R' і R'' разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, можуть утворювати гетеро- C_{3-7} циклоалкіл. Термін "первинна аміно" група означає групу, де R' і R'' обидва являють собою атом водню. Термін "вторинна аміно" група означає групу, де R' являє собою атом водню, а R'' — не атом водню. Термін "третинна аміно" група означає групу, де R' і R'' обидва являють собою не атом водню. Конкретними вторинними і третинними аміногрупами є метиламіно, етиламіно, пропіламіно, ізопропіламіно, феніламіно, бензиламіно, диметиламіно, діетиламіно, дипропіламіно, діізопропіламіно, метоксіетиламіно, метилетиламіно, хлорбутилметиламіно, дибутиламіно і метилбутиламіно.

Термін "карбоніл" окремо або в комбінації відноситься до групи $-C(O)-$.

15 Термін " C_{1-6} алкілкарбоніл" відноситься до групи C_{1-6} алкіл- $C(O)-$, де " C_{1-6} алкіл" є таким, як визначено вище. Конкретною " C_{1-6} алкілкарбонільною" групою є ацетил.

Термін "енантіомер" означає два стереоізомери сполуки, які являють собою не накладані одне на одне дзеркальні відображення одне одного.

20 Термін "діастереомер" означає стереоізомер з двома або більше центрами хіральності, молекули якого не є дзеркальними відображеннями одне одного. Діастереомери мають різні фізичні властивості, наприклад точки плавлення, точки кипіння, спектральні властивості, і різну реакційну здатність.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" означає солі, які не є біологічно або іншим чином небажаними. Фармацевтично прийнятні солі включають як кислотні-адитивні солі, так і основно-адитивні солі.

25 Термін "фармацевтично прийнятна кислотна-адитивна сіль" означає ті фармацевтично прийнятні солі, які утворені з неорганічними кислотами, такими як соляна кислота, бромистоводнева кислота, сірчана кислота, азотна кислота, вугільна кислота, фосфорна кислота, і з органічними кислотами, вибраними з класів аліфатичних, циклоаліфатичних, ароматичних, араніфатичних, гетероциклічних, карбонових і сульфонових органічних кислот, таких як мурашина кислота, оцтова кислота, пропіонова кислота, гліколева кислота, глюконова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, яблучна кислота, малеїнова кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, фумарова кислота, винна кислота, лимонна кислота, аспарагінова кислота, аскорбінова кислота, глутамінова кислота, антранілова кислота, бензойна кислота, корична кислота, мигдальна кислота, ембонова кислота, фенілоцтова кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, пара-толуолсульфонова кислота і саліцилова кислота.

40 Термін "фармацевтично прийнятна основно-адитивна сіль" означає ті фармацевтично прийнятні солі, які утворені з органічною або неорганічною основою. Приклади прийнятних неорганічних основ включають солі натрію, калію, амонію, кальцію, магнію, заліза, цинку, міді, марганцю та алюмінію. Солі, утворені з фармацевтично прийнятних органічних нетоксичних основ, включають солі первинних, вторинних і третинних амінів, заміщених амінів, включаючи заміщені аміни, що зустрічаються в природі, циклічні аміни і основні іонообмінні смоли, такі як ізопропіламін, триметиламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, діетиламін, триетиламін, трипропіламін, етаноламін, 2-діетиламіноетанол, триметамін, дициклогексиламін, лізин, аргінін, гістидин, кофеїн, прокаїн, гідрабамін, холін, бетаїн, етилендіамін, глюкозамін, метилглюкамін, теобромін, пурини, піперазин, піперидин, N-етилпіперидин і поліамінні смоли.

50 Сполуки загальної формули (I) та їх проліки, що містять один або декілька хіральних центрів, можуть бути присутніми або у вигляді рацематів, діастереомерних сумішей, або у вигляді оптично активних окремих ізомерів. Рацемати можуть бути розділені на енантіомери відповідно до відомих способів. Зокрема, з рацемічних сумішей шляхом взаємодії з оптично активною кислотою, такою як, наприклад, D- або L-винна кислота, мигдальна кислота, яблучна кислота, молочна кислота або камфорсульфонова кислота, утворюють діастереомерні солі, які можуть бути розділені шляхом кристалізації.

55 Термін проліки означає форму або похідну сполуки, яка після введення суб'єкту метаболізується *in vivo*, наприклад, біологічними текучими середовищами або ферментами до фармакологічно активної форми сполуки для одержання бажаної фармакологічної дії. Проліки описані, наприклад, в кн. *The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action* by Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrugs and Drug Delivery Systems, pp. 497-558.

60 "Фармацевтично активний метаболіт" призначений для позначення фармакологічно

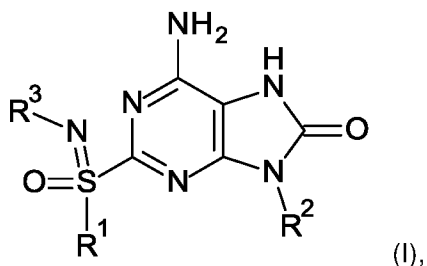
активного продукту, утвореного за допомогою метаболізму зазначеної сполуки або її солі в організмі. Після надходження в організм більшість лікарських засобів стають субстратами для хімічних реакцій, які можуть змінювати їх фізичні властивості і біологічні дії. Ці метаболічні перетворення, які зазвичай впливають на полярність сполуки за винаходом, призводять до зміни шляху, за допомогою якого лікарські засоби розподіляються в організмі і виводяться з нього. Однак в деяких випадках метаболізм лікарського засобу потрібно для його терапевтичної дії.

Термін "терапевтично ефективна кількість" означає кількість сполуки або молекули за даним винаходом, яка при введенні суб'єкту призводить до (i) лікування або запобігання конкретного захворювання, стану або розладу, (ii) послаблення, поліпшення або усунення одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу або (iii) запобігання або затримки розвитку одного або більше симптомів конкретного захворювання, стану або розладу, описаного в даному документі. Терапевтично ефективна кількість буде змінюватися в залежності від сполуки, хворобливого стану, що підлягає лікуванню, тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, віку і відносного стану здоров'я суб'єкта, шляху і форми введення, думки лікаря або ветеринара і від інших факторів.

Термін "фармацевтична композиція" означає суміш або розчин, що містять терапевтично ефективну кількість активного фармацевтичного інгредієнта разом з фармацевтично прийнятними ексципієнтами для введення ссавцю, наприклад людині, що потребує цього.

Агоніст tlr7 і проліки

Даний винахід відноситься до сполуки формули I,



де

R¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл, C₃₋₇ циклоалкіл-C₁₋₆ алкіл, C₁₋₆алкокси-C₁₋₆ алкіл або піролідинілC₁₋₆ алкіл;

R² являє собою C₁₋₆ алкіл, фенілC₁₋₆ алкіл, піридинілC₁₋₆ алкіл або піримідинілC₁₋₆алкіл, де зазначені фенілC₁₋₆ алкіл, піридинілC₁₋₆ алкіл і піримідинілC₁₋₆ алкіл є незаміщеними або заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, C₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкокси, ціано, карбокси, карбамоїлу, галоC₁₋₆ алкілу, C₁₋₆ алкілсульфонілу, C₁₋₆ алкоксикарбонілу, C₁₋₆ алкокси-C₁₋₆ алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і піперидинілкарбонілу;

R³ являє собою H;

або до її фармацевтично прийнятної солі, енантіомеру або діастереомеру.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (ii) сполуку формули (I), де

R¹ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, циклогексилметил, метоксіетил, метоксипропіл, піролідинілпропіл або трифторетил;

R² являє собою ізобутил, бензил, хлорбензил, фторбензил, бромбензил, хлорфторбензил, хлорметилбензил, дихлорбензил, дифторбензил, метилбензил, метоксибензил, ціанобензил, карбамоїлбензил, трифторметилбензил, метилсульфонілбензил, метоксикарбонілбензил, карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піперидинілкарбонілбензил, піролідинілкарбонілбензил, піридинілметил, хлорпіридинілметил, метилпіридинілметил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил;

R³ являє собою H;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (iii) сполуку формули (I), де R¹ являє собою C₁₋₆ алкіл, галоC₁₋₆ алкіл або C₁₋₆алкокси-C₁₋₆ алкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою сполуку формули (I), де R¹ являє собою метил, пропіл, хлорпропіл, метоксіетил або трифторетил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (iv) сполуку формули (I), де R¹ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, трифторетил, метоксіетил або метоксипропіл; або її

фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (v) сполуку формули (I), де R^1 являє собою C_{1-6} алкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

5 Наступне втілення даного винаходу являє собою (vi) сполуку формули (I), де R^1 являє собою метил, етил або пропіл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (vii) сполуку формули (I), де R^1 являє собою етил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

10 Наступне втілення даного винаходу являє собою сполуку формули (I), де R^2 являє собою феніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений феніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно вибраними з атома галогену, C_{1-6} алкілу, карбокси і C_{1-6} алкоксикарбонілу; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

15 Наступне втілення даного винаходу являє собою (viii) сполуку формули (I), де R^2 являє собою феніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений феніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений атомом галогену, карбамоїлом, C_{1-6} алкілом, карбокси, ціано, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкілсульфонілом і C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкіламінокарбонілом; піридиніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений піридиніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений C_{1-6} алкілом; або піримідиніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений піримідиніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений C_{1-6} алкілом; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

20 Наступне втілення даного винаходу являє собою (ix) сполуку формули (I), де R^2 являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, дифторбензил, ціанобензил, карбоксибензил, метоксибензил, метилсульфонілбензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піридинілметил, метилпіридинілметил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

25 Наступне втілення даного винаходу являє собою сполуку формули (I), де R^2 являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, бромбензил, хлорфторбензил, хлорметилбензил, дихлорбензил, дифторбензил, карбоксибензил або метоксикарбонілбензил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

30 Наступне втілення даного винаходу являє собою (x) сполуку формули (I), де R^2 являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, дифторбензил, карбоксибензил або метилпіридинілметил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xi) сполуку формули (I), де R^2 являє собою метилбензил або хлорбензил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

35 Інше втілення даного винаходу являє собою (xii) сполуку формули (I), де R^1 являє собою C_{1-6} алкіл або C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкіл;

R^2 являє собою феніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений феніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений атомом галогену, карбамоїлом, C_{1-6} алкілом, карбокси, ціано і C_{1-6} алкокси- C_{1-6} алкіламінокарбонілом; або

40 C_{1-6} алкілом; піримідиніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений піримідиніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений

R^3 являє собою H;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xiii) сполуку формули (I), де

R^1 являє собою метил, етил, пропіл, бутіл або метоксіетил;

45 R^2 являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, ціанобензил, карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил;

R^3 являє собою H;

або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

50 Інше втілення даного винаходу являє собою (xiv) сполуку формули (I), де

R^1 являє собою C_{1-6} алкіл;

R^2 являє собою феніл- C_{1-6} алкіл, де зазначений феніл- C_{1-6} алкіл є незаміщеним або заміщений C_{1-6} алкілом;

R^3 являє собою H;

55 або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xv) сполуку формули (I), де

R^1 являє собою етил або пропіл;

R^2 являє собою бензил, хлорбензил або метилбензил;

R^3 являє собою H;

60 або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

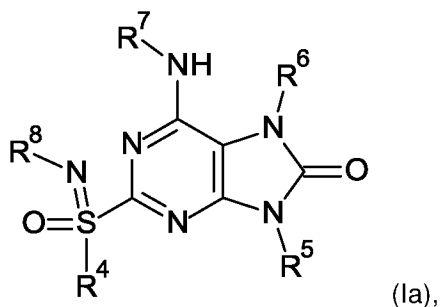
Інше втілення даного винаходу полягає в тому що (xvi) конкретні сполуки формули (I) являють собою наступні сполуки:

- 6-Аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-бензил-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 5 6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксietилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-бензил-2-(3-метоксипропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 10 6-Аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(3-піролідин-1-ілпропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 15 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-он;
 3-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил;
 20 3-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензамід;
 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-ізобутил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 25 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-(3,4-дифторфенілметил)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 30 6-Аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил;
 35 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензамід;
 6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 40 Метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоат;
 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойна кислота;
 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]-N-(2-метоксietил)бензамід;
 6-Аміно-9-[[4-піперидин-1-карбоніл)феніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(S-пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(піролідин-1-карбоніл)феніл]метил]-7Н-пурин-8-он;
 45 6-Метил-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-он;
 6-Метил-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-он; і
 6-Аміно-2-(3-етилсульфонімідоїл)-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он;
 50 або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Інше втілення даного винаходу полягає в тому, що (xvii) більш конкретні сполуки формули (I) являють собою наступні сполуки:

- 6-Аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 55 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 60 Метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоат;

- 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойна кислота;
 6-Метил-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он;
 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он; і
 6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7Н-пурин-8-он;
 5 або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.
 Інше втілення даного винаходу полягає в тому, що (xviii) найбільш конкретні сполуки
 формули (I) являють собою наступні сполуки:
 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он; і
 6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7Н-пурин-8-он;
 10 або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.
 Інше втілення даного винаходу являє собою (xix) сполуку формули (Ia),



де:

- 15 R⁴ являє собою С₁₋₆ алкіл, галоС₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл-С₁₋₆ алкіл, С₁₋₆алкокси-С₁₋₆ алкіл
 або піролідинілС₁₋₆ алкіл;

- R⁵ являє собою С₁₋₆ алкіл, фенілС₁₋₆ алкіл, піридинілС₁₋₆ алкіл або піримідинілС₁₋₆алкіл, де
 зазначені фенілС₁₋₆ алкіл, піридинілС₁₋₆ алкіл і піримідинілС₁₋₆ алкіл є незаміщеними або
 заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, С₁₋₆
 алкілу, С₁₋₆ алкокси, ціано, карбокси, карбамоїлу, галоС₁₋₆ алкілу, С₁₋₆ алкілсульфонілу, С₁₋₆
 20 алкоксикарбонілу, С₁₋₆ алкокси-С₁₋₆ алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і
 піперидинілкарбонілу;

R⁶ являє собою Н або С₁₋₆алкіл-С(О)О-С₁₋₆ алкіл-;

R⁷ являє собою Н, С₁₋₆ алкіл, С₃₋₇ циклоалкіл або С₁₋₁₀ алкілкарбоніл;

- 25 R⁸ являє собою Н, С₁₋₆ алкілкарбоніл, карбокси-С₁₋₆ алкілкарбоніл, С₁₋₆алкілоксикарбоніл-С₁₋₆
 алкілкарбоніл або бензоїл;

за умови, що R⁶, R⁷ і R⁸ не являють собою Н одночасно;

або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xx) сполуку формули (I), де:

- 30 R⁴ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, циклогексилметил, метоксіетил,
 метоксіпропіл, піролідинілпропіл або трифторетил;

- R⁵ являє собою ізобутил, бензил, хлорбензил, фторбензил, бромбензил, хлорфторбензил,
 хлорметилбензил, дихлорбензил, дифторбензил, метилбензил, метоксибензил, ціанобензил,
 карбамоїлбензил, трифторметилбензил, метилсульфонілбензил, метоксикарбонілбензил,
 карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піперидинілкарбонілбензил,
 35 піролідинілкарбонілбензил, піридинілметил, хлорпіридинілметил, метилпіридинілметил,
 піримідинілметил або метилпіримідинілметил;

R⁶ являє собою Н, ацетоксиметил, ацетоксіетил або диметилпропаноїлоксиметил;

R⁷ являє собою Н, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл, ацетил, пентаноїл, метилпентаноїл,
 пропілпентаноїл, етилбутаноїл, метилбутаноїл або диметилпропаноїл;

- 40 R⁸ являє собою Н, ацетил, пентаноїл, карбоксипропаноїл, етоксикарбонілпропаноїл або
 бензоїл;

за умови, що R⁶, R⁷ і R⁸ не являють собою Н одночасно;

або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

- 45 Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxi) сполуку формули (Ia), де R⁴ являє
 собою С₁₋₆ алкіл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxii) сполуку формули (Ia), де R⁴ являє
 собою метил або пропіл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

- Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxiii) сполуку формули (Ia), де R⁵ являє
 собою фенілС₁₋₆ алкіл або піридинілС₁₋₆ алкіл, де зазначений фенілС₁₋₆ алкіл і піридинілС₁₋₆алкіл
 є незаміщеними або заміщені замісниками в кількості від одного до трьох, незалежно
 50 вибраними з атома галогену або С₁₋₆ алкілу; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер

або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою сполуку формули (Ia), де R⁵ являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил або метилпіридинілметил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

5 Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxiv) сполуку формули (Ia), де R⁵ являє собою бензил, хлорбензил або метилпіридинілметил; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

10 Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxv) сполуку формули (Ia), де R⁷ являє собою H, C₁₋₆ алкіл або C₁₋₁₀алкілкарбоніл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxvi) сполуку формули (Ia), де R⁷ являє собою H, етил, пропіл, метилпентаноїл або пропілпентаноїл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

15 Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxvii) сполуку формули (Ia), де R⁸ являє собою H, C₁₋₆ алкілкарбоніл або карбокси-C₁₋₆ алкілкарбоніл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

Наступне втілення даного винаходу являє собою (xxviii) сполуку формули (Ia), де R⁸ являє собою H, пентаноїл або карбоксипропаноїл; або її фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

20 Інше втілення даного винаходу полягає в тому, що (xix) конкретні сполуки формули (Ia) являють собою наступні сполуки:

N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]пентанамід;

N-[(6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-

сульфаніліден]ацетамід;

25 N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-метил-оксо-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід;

4-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутанова кислота;

4-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутанова кислота;

30 4-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутанова кислота;

Етил-4-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-3-оксо-бутаноат;

35 Етил-4-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутаноат;

Етил-4-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутаноат;

N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід;

N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід;

40 N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7H-пурин-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід;

9-Бензил-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

6-(Етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(S-пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

9-[(4-Хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

9-Бензил-6-(пропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

45 9-Бензил-6-(ізопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

9-Бензил-6-(циклопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-8-он;

N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід;

N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]ацетамід;

50 N-[9-Бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]пентанамід;

N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2-етил-бутанамід;

N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-3-метил-бутанамід;

55 N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2-метил-пентанамід;

N-[9-[(4-Хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанамід;

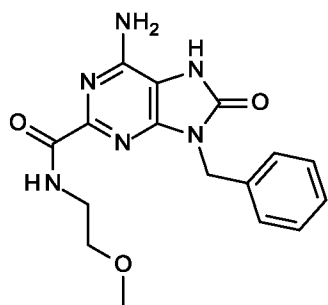
N-[9-Бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід;

[6-Аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-8-оксо-пурин-7-іл]метилацетат;

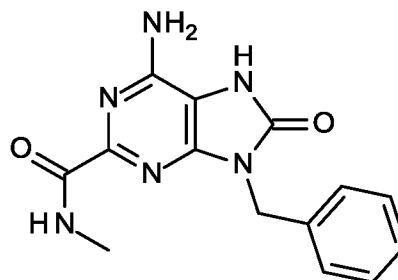
60 [6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]метилацетат;

[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]метил-2,2-диметилпропаноат; і 1-[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]етилацетат; або їх фармацевтично прийнятну сіль, енантіомер або діастереомер.

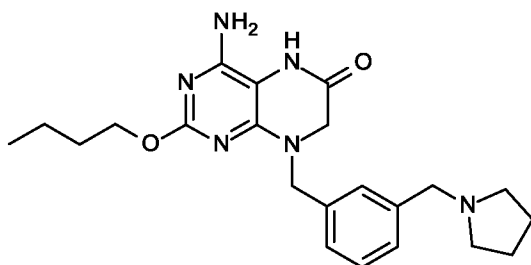
У деяких втіленнях винаходу сполуки даного винаходу піддавали тестуванню і порівнювали з наступними еталонними сполуками:



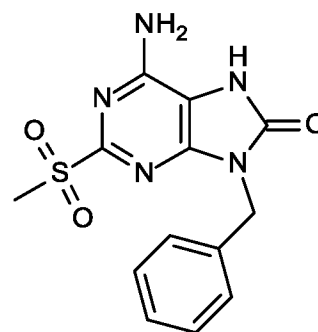
(P-2),



(P-5),



(GS-9620),



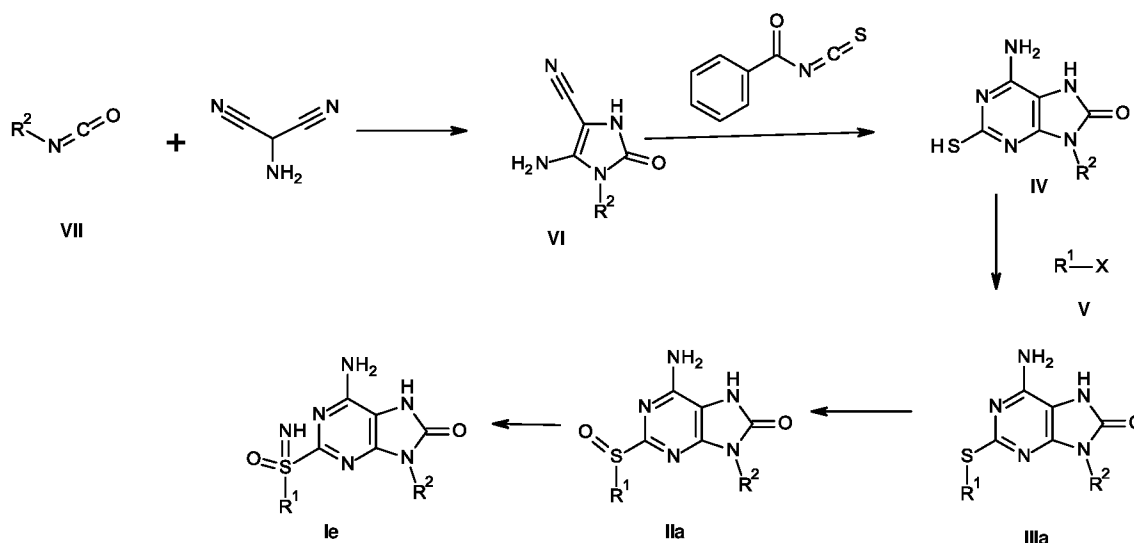
(S-1).

Сполуки P-2 і P-5 були розкриті в документі WO2006117670 як приклади 2 і 5 відповідно, сполуки GS-9620 було розкрито в патенті США US20100143301 як приклад 49, сполуку S-1 було розкрито в патенті Японії JP1999193282.

Синтез

Сполуки за даним винаходом можуть бути одержані будь-якими традиційними способами. Прийнятні способи синтезу даних сполук, а також їх вихідних речовин наведені в наданих нижче схемах і в прикладах. Всі замісники, зокрема, R¹-R¹¹, є такими, як визначено вище, якщо не вказано інше. Крім того, і якщо явно не вказано інше, всі реакції, умови реакцій, скорочення і символи мають значення, добре відомі звичайним фахівцям в галузі органічної хімії.

Схема 1

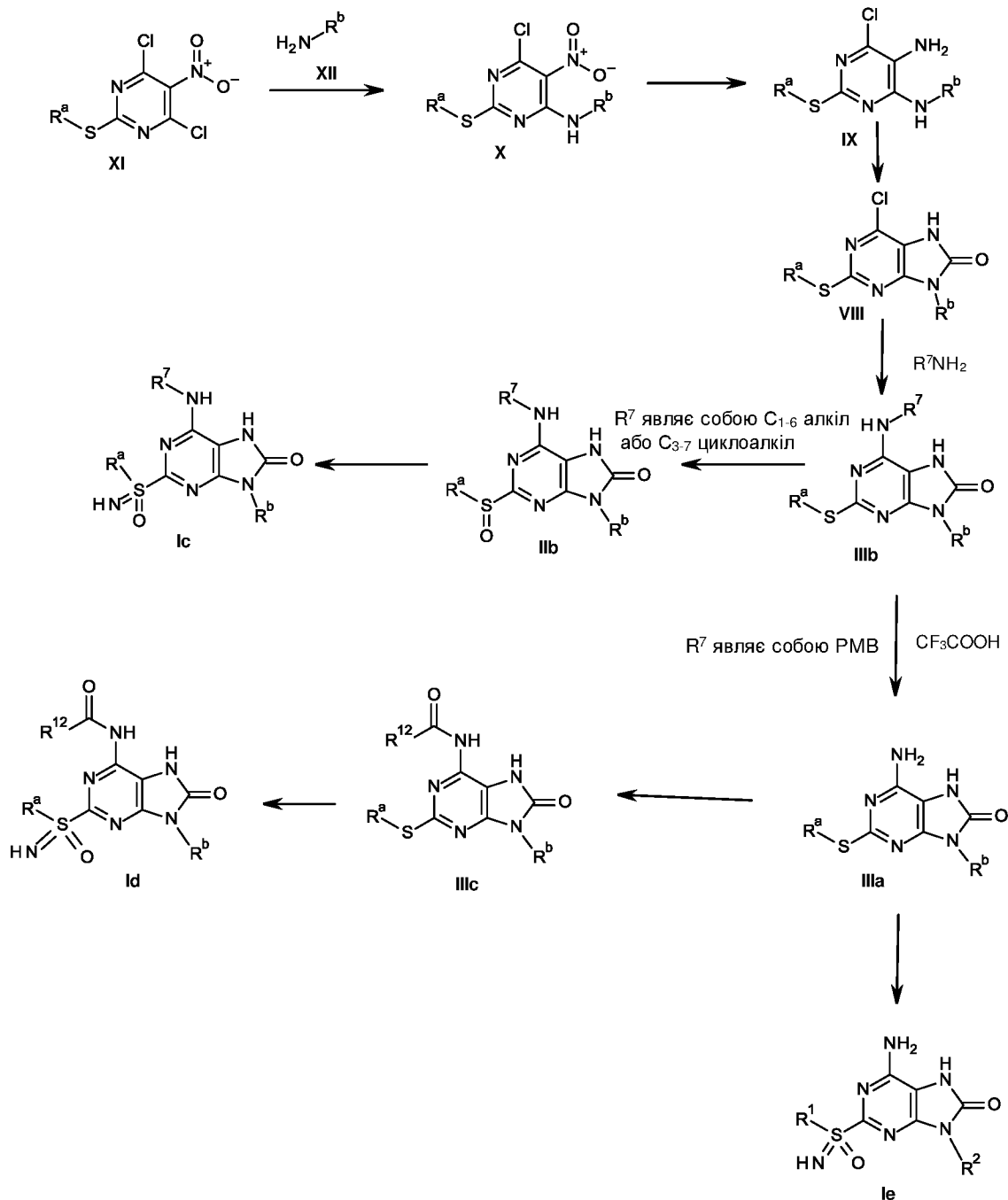


20

Сполуку формули VI одержують шляхом замикання циклу ізоціанату VII з аміномалонітрилу пара-толуолсульфонатом. Згодом синтезують біцикл IV шляхом взаємодії

сполуки формули VI з бензоїлізотіоціанатом з неорганічною основою, такою як гідроксид натрію або гідроксид калію. В результаті алкілування біциклу IV алкілгалогенідом V в присутності основи, такої як K_2CO_3 , NaN або Cs_2CO_3 , одержують сполуку формули IIIa. Згодом сполуку формули IIIa одержують шляхом окислення сполуки формули IIIa окислювачем, таким як метаклорпербензойна кислота, аддукт сечовини і пероксиду водню або HIO_4 . Сполуку формули Ie одержують шляхом імінування сполуки формули IIIa реагентом імінування, таким як азид натрію в кислоті, де зазначена кислота являє собою, наприклад, реагент Ітона або поліфосфорну кислоту (PPA).

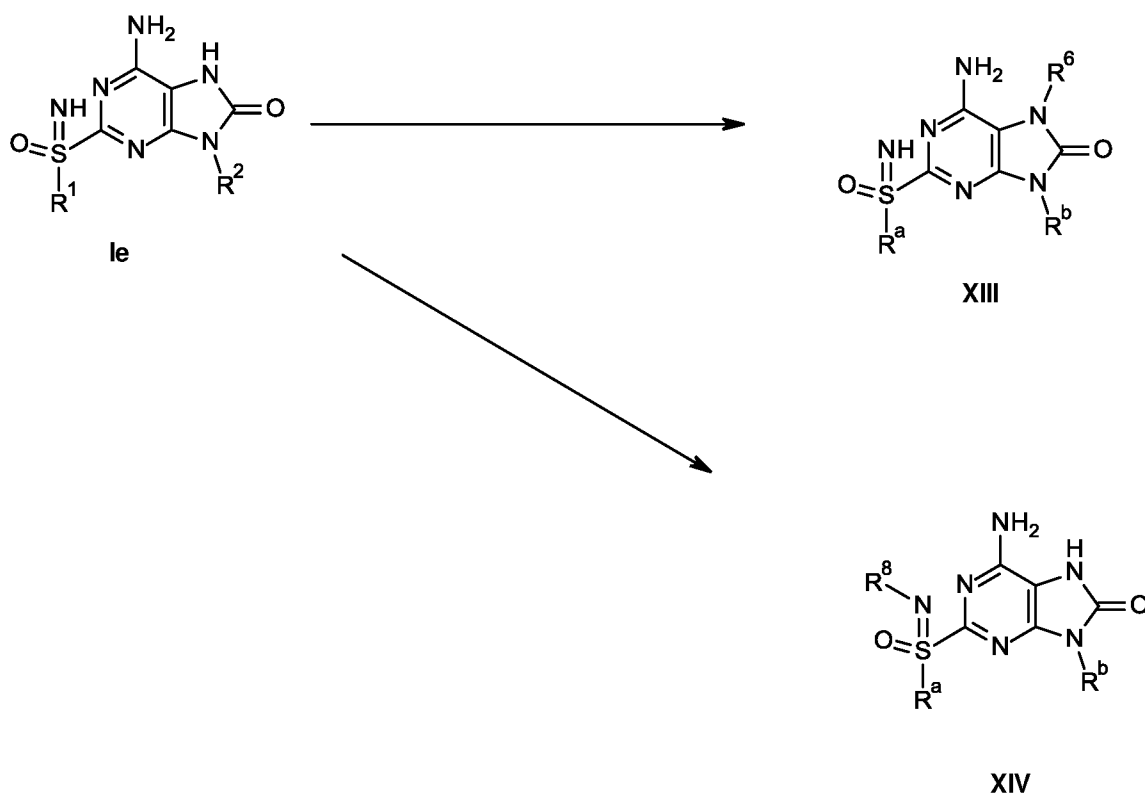
10 Схема 2



15 Сполуку формули X одержують шляхом взаємодії сполуки формули XI з R^bNH_2 . В результаті відновлення сполуки X одержують сполуку формули IX. В результаті замикання циклу сполуки формули IX з реагентами замикання циклу, такими як фосген, карбонілдіімідазол,

діетилкарбонат або трифосген, одержують сполуку формули VIII. Сполуку формули IIIb одержують шляхом обробки сполуки формули VIII R^7NH_2 при нагріванні. Сполуку формули Ie одержують шляхом видалення захисту сполуки формули IIIb, де R^7 являє собою PMB, кислотою, такою як CF_3COOH , з подальшим окисненням окислювачем, таким як мета-хлорпероксибензойна кислота, аддукт сечовини і пероксиду водню або HIO_4 , та імінуванням сполуки формули IIa реагентом імінування, таким як азид натрію в кислоті, де зазначена кислота являє собою, наприклад, реагент Ітона або PPA. Сполуку формули Ic одержують шляхом прямого окиснення сполуки формули IIIb з одержанням сполуки IIb, де R^7 являє собою алкіл або циклоалкіл, з подальшими імінуванням реагентом імінування, таким як азид натрію в кислоті, де зазначена кислота являє собою, наприклад, реагент Ітона або PPA. Сполуку формули Id одержують шляхом ацилування сполуки формули IIIa з одержанням сполуки IIIc з подальшим окисненням окислювачем, таким як мета-хлорпероксибензойна кислота, аддукт сечовини і пероксиду водню або HIO_4 , та імінуванням реагентом імінування, таким як азид натрію в кислоті, де зазначена кислота являє собою, наприклад, реагент Ітона або PPA.

Схема 3



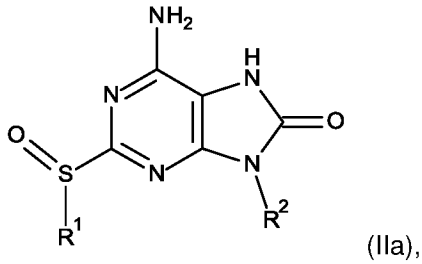
R^a являє собою R^1 , R^4 або R^9 ; R^b являє собою R^2 , R^5 або R^{10} .

Проліки формули XIII або XIV можуть бути одержані відповідно до схеми 3.

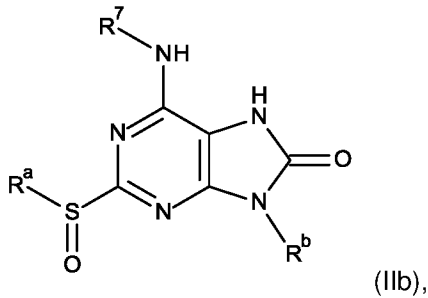
Сполуку формули XIII синтезують шляхом алкілування активної вихідної сполуки формули Ie зі складним галогенфіром, таким як хлорметилацетат. Сполуку формули XIV синтезують шляхом взаємодії активної вихідної сполуки формули Ie з ангідридом карбонової кислоти, таким як оцтовий ангідрид, або з ацилхлоридом, таким як 4-хлор-4-оксо-бутаноат.

Даний винахід також відноситься до способу одержання сполуки формули (I) або (Ia), що включає взаємодію:

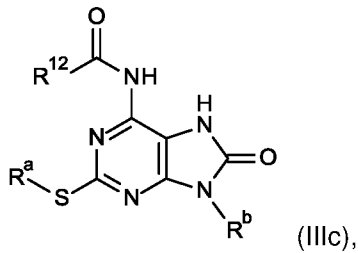
(а) взаємодію сполуки формули (IIa),



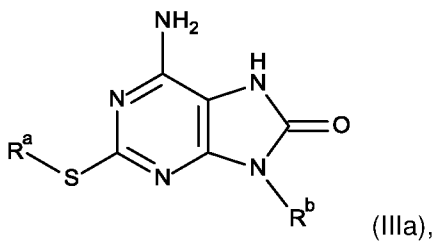
з реагентом імінування;
(b) взаємодію сполуки формули (IIb),



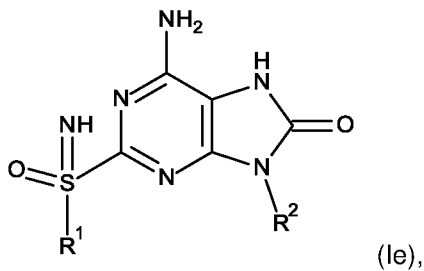
- 5 з реагентом імінування; де Ra являє собою R¹ або R⁴, R^b являє собою R² або R⁵, R⁷ являє собою C₁₋₆алкіл або C₃₋₇циклоалкіл;
(c) взаємодію сполуки формули (IIIc),



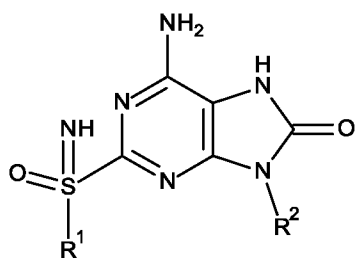
- 10 з окислювачем з подальшою взаємодією з реагентом імінування, де Ra являє собою R¹ або R⁴, R^b являє собою R² або R⁵, R¹² являє собою C₁₋₁₀алкіл;
(d) взаємодію сполуки формули (IIIa),



- 15 з окислювачем з подальшою взаємодією з реагентом імінування, де Ra являє собою R¹ або R⁴, R^b являє собою R² або R⁵;
(e) взаємодію сполуки формули (Ie),



із складним галогенфіром;
(f) взаємодію сполуки формули (Ie),



(Ie),

з ангідридом карбонової кислоти або ацилхлоридом;

або де R^a, R^b, R¹, R², R⁴, R⁵, R⁷ і R¹² є такими, як визначено вище.

На стадії (a), (b), (c) і (d) реагент імінування може являти собою, наприклад, азид натрію в кислоті, де зазначена кислота може являти собою, наприклад, реагент Ітона або PPA.

На стадії (c) і (d) окислювач може являти собою, наприклад, мета-хлорпероксібензойну кислоту, аддукт сечовини і пероксиду водню або H₂O₄.

На стадії (e) складний галогенфір може являти собою, наприклад, хлорметилацетат.

На стадії (f) ангідрид карбонової кислоти може являти собою, наприклад, оцтовий ангідрид; ацилхлорид може являти собою 4-хлор-4-оксо-бутаноат.

Сполуки формули (I) та (Ia), одержані відповідно до вищеописаного способу, також є об'єктом винаходу.

Фармацевтичні композиції і введення

В іншому втіленні винаходу запропоновані фармацевтичні композиції або лікарські препарати, що містять сполуки за даним винаходом і терапевтично інертний носій, розчинник або ексципієнт, а також способи застосування сполук за винаходом для одержання таких композицій і лікарських засобів. В одному прикладі сполуки формули (I) або їх проліки можна включати в лікарські форми шляхом змішування при температурі навколишнього середовища при прийнятному рН і при бажаному ступені чистоти з фізіологічно прийнятними носіями, тобто носіями, нетоксичними для реципієнтів при застосовуваних дозах і концентраціях в галеновій формі введення. рН лікарської форми залежить, в основному, від конкретного застосування і від концентрації сполуки, але переважно в будь-якому випадку знаходиться в діапазоні від приблизно 3 до приблизно 8. В одному прикладі сполуку формули (I) або її проліки включають в лікарську форму в ацетатному буфері при рН 5. У іншому втіленні винаходу сполуки формули (I) або їх проліки стерильні. Сполуку можна зберігати, наприклад, у вигляді твердої речовини або аморфної композиції, у вигляді ліофілізованої лікарської форми або у вигляді водного розчину.

Композиції готують, дозують і вводять в відповідності з належною медичною практикою. Фактори, які слід враховувати в даному контексті, включають конкретний розлад, що підлягає лікуванню, конкретного ссавця, що підлягає лікуванню, клінічний стан індивідуального пацієнта, причину розладу, область доставлення агента, спосіб введення, режим введення та інші фактори, відомі практикуючим лікарям. Такими міркуваннями керуються при визначенні "ефективної кількості" сполуки для введення, яка являє собою мінімальну кількість, необхідну для активації рецептора TLR7 і приводить до вироблення ІФН-α та інших цитокінів, що можна застосовувати, але без обмеження, для лікування або профілактики у пацієнтів, інфікованих вірусом гепатиту В та/або С.

В одному прикладі фармацевтично ефективна кількість сполуки за винаходом, що вводиться парентерально на дозу, буде знаходитися в діапазоні від приблизно 0,01 до 50 мг/кг, альтернативно від приблизно 0,1 до 30 мг/кг маси тіла пацієнта на добу, де характерний вихідний діапазон дози застосовуваної сполуки становить від 0,3 до 15 мг/кг/доба. В іншому втіленні винаходу пероральні одиничні дозовані форми, такі як таблетки і капсули, переважно містять від приблизно 20 до приблизно 1000 мг сполуки за винаходом.

Сполуки за винаходом можна вводити будь-якими прийнятними засобами, що включають пероральне, місцеве (включаючи трансбукальне і під'язикове), ректальне, вагінальне, трансдермальне, парентеральне, підшкірне, інтраперітонеальне, внутрішньолегеневе, внутрішньошкірне, підоболонкове, епідуральне та інтраназальне, і, якщо це бажано для місцевого лікування, внутрішньосередкове введення. Парентеральні інфузії включають внутрішньом'язове, внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперітонеальне або підшкірне введення.

Сполуки за даним винаходом можна вводити в будь-якій зручній формі введення, наприклад, в таблетках, порошках, капсулах, розчинах, дисперсіях, суспензіях, сиропях, спреях, супозиторіях, гелях, емульсіях, пластирах і т. д. Такі композиції можуть містити інгредієнти, традиційні в фармацевтичних препаратах, наприклад, розчинники, носії, модифікатори рН,

підсолоджувачі, об'ємоутворюючі агенти і додаткові активні агенти.

Характерний препарат готують шляхом змішування сполуки за даним винаходом і носія або ексципієнта. Прийнятні носії та наповнювачі добре відомі фахівцям в даній області техніки і детально описані, наприклад, в кн. Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; and Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. В лікарські форми можна також включати один або більше буферних розчинів, стабілізуючих агентів, поверхнево-активних речовин, зволожуючих агентів, змащувальних речовин, емульгаторів, суспендуєчих агентів, консервантів, антиоксидантів, криючих агентів, ковзаючих речовин, технологічних добавок, барвників, підсолоджувачів, ароматичних речовин, коригентів, розріджувачів та інших відомих добавок, що забезпечують елегантну форму подання лікарського засобу (тобто сполуки за даним винаходом або її фармацевтичної композиції) або сприяючих приготуванню фармацевтичного препарату (тобто лікарського препарату).

Прикладом прийнятної пероральної дозованої форми є таблетка, яка містить від приблизно 20 до 1000 мг сполуки за винаходом, змішаної з безводною лактозою в кількості від приблизно 30 до 90 мг, кроскармелозою натрію в кількості від приблизно 5 до 40 мг, полівінілпіролідом (ПВП) К30 в кількості від приблизно 5 до 30 мг і стеаратом магнію в кількості від приблизно 1 до 10 мг. Порошкоподібні інгредієнти спочатку змішують разом, а потім змішують з розчином ПВП. Одержану в результаті композицію можна висушувати, гранулювати, змішувати з стеаратом магнію і пресувати в форму таблетки, використовуючи традиційне обладнання. Приклад аерозольного препарату можна готувати шляхом розчинення сполуки за винаходом, наприклад, від 20 до 1000 мг, в прийнятному буферному розчині, наприклад, в фосфатному буферному розчині, при бажанні додаючи модифікатор тоничності, наприклад сіль, таку як хлорид натрію. Цей розчин можна фільтрувати, наприклад, використовуючи 0,2-мікронний фільтр, щоб видалити домішки і забруднення.

Таким чином, одне втілення винаходу включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуки формули (I), або її проліки формули (Ia), або їх фармацевтично прийнятні солі, або енантіомери, або діастереомери.

У наступному втіленні винаходу включено фармацевтичну композицію, що містить сполуки формули (I), або її проліки формули (Ia), або їх фармацевтично прийнятні солі, або енантіомери, або діастереомери, разом з фармацевтично прийнятним носієм або ексципієнтом.

Інше втілення винаходу включає фармацевтичну композицію, яка містить сполуки формули (I), або її проліки формули (Ia), або їх фармацевтично прийнятні солі, або енантіомери, або діастереомери, для застосування при лікуванні інфекції вірусу гепатиту В.

Показання і способи лікування

В даному винаході запропоновані способи лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В та/або гепатиту С у пацієнта, що потребує цього.

В даному винаході додатково запропоновані способи введення терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її проліків або інших сполук за винаходом в кровотік пацієнта для лікування та/або профілактики інфекції вірусу гепатиту В та/або гепатиту С.

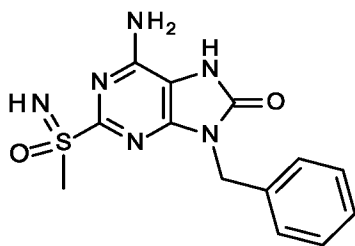
Способи за даним винаходом, зокрема, у високому ступені прийнятні для пацієнтів-людей. Зокрема, способи і дози за даним винаходом можуть бути корисні, але без обмежень, пацієнтам, інфікованим HBV та/або HCV. Способи та дози за даним винаходом також корисні для пацієнтів, які отримують інші види противірусної терапії. Способи профілактики за даним винаходом, зокрема, корисні для пацієнтів, схильних до ризику вірусної інфекції. Ці пацієнти включають без обмежень працівників охорони здоров'я, наприклад, лікарів, медичних сестер, осіб, які беруть участь в програмах по полегшенню страждань безнадійно хворих; особовий склад збройних сил; вчителів; працівників по догляду за дітьми; пацієнтів, які подорожують або проживають за кордоном, зокрема, в країнах третього світу, в тому числі соціальних працівників, місіонерів та іноземних дипломатів. Нарешті, способи і композиції включають лікування пацієнтів, що не піддаються лікуванню, або пацієнтів, резистентних до лікування, наприклад резистентних до інгібіторів зворотної транскриптази, інгібіторів протеази і т. д.

Інше втілення винаходу включає спосіб лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В та/або інфекції вірусу гепатиту С у ссавця, що потребує такого лікування, де спосіб включає введення зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її енантіомерів, діастереомерів, проліків або фармацевтично прийнятних солей.

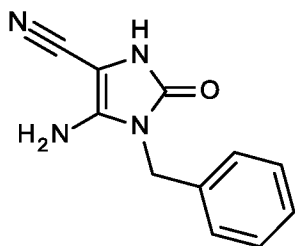
ПРИКЛАДИ

Винахід буде зрозуміло більш повно з посиланням на наведені нижче приклади. Однак їх не слід розглядати як обмежуючі об'єм винаходу.

- Скорочення
 водн. водний розчин
 BSA: N, O-біс(триметилсиліл)ацетамід
 CDCI₃: дейтерований хлороформ
 5 CD₃OD: дейтерований метанол
 CDI: N, N'-карбонілдіімідазол
 DIEPA: N, N-діетилпропіламін
 ДМФ: диметилформамід
 ДМСО: диметилсульфоксид
 10 DBU: 1,8-діазабіциклоундец-7-ен
 DPPA: дифенілфосфорилазид
 EC₅₀: молярна концентрація агоніста, що приводить до 50 % максимально можливої відповіді на цей агоніст.
 EDC: N1-((етилиміно)метилен)-N3,N3-диметилпропан-1,3-діамін
 15 EtOAc або EA: етилацетат
 HATU: (1-[Біс(диметиламіно)метилен]-1H-1,2,3-триазоло[4,5-b]піридиній-3-оксиду гексафторфосфат)
 г: година (-и)
 ВЕРХ: високоефективна рідинна хроматографія
 20 НОВt: N-гідроксибензотриазол
 МС (ІЕР): мас-спектроскопія (іонізація електророзпиленням)
 m-CPBA: 3-хлорпербензойна кислота
 хв хвилина (-и)
 МТБЕ: метил-трет-бутиловий ефір
 25 ЯМР: ядерний магнітний резонанс
 NMP: N-метилпіролідон
 спост. спостережуваний
 ПЕ: петролейний ефір
 РМВ: пара-метоксибензил
 30 РРА: поліфосфорна кислота
 КТ або кт: кімнатна температура
 нас. насичений розчин
 ТФО: трифтороцтова кислота
 ТГФ: тетрагідрофуран
 35 ТЕА: триетиламін
 об./об. об'ємне відношення
 Загальні експериментальні умови
 Проміжні сполуки і кінцеві сполуки очищали флеш-хроматографією, використовуючи один з наступних приладів: i) систему Biotage SP1 і модуль картриджа Quad 12/25; ii) прилад для хроматографії ISCO Combi-flash. Марка і розмір пор силікагеля: i) KP-SIL 60 Å, розмір частинок: 40-60 мкм; ii) реєстраційний номер в журналі Кемікал Абстрактс (CAS): Силікагель: 63231-67-4, розмір частинок: 47-60-мікронний силікагель; iii) ZCX виробництва компанії Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, розмір пор: 200-300 або 300-400.
 Проміжні сполуки і кінцеві сполуки очищали препаративною ВЕРХ на колонці з оберненою фазою, використовуючи колонку XBridge™ Prep-C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30×100 мм) або колонку SunFire™ Prep-C₁₈ (5 мкм, OBD™ 30×100 мм).
 45 Спектри РХ/МС сполук були одержані з використанням пристрою Waters UPLC-SQD Mass. Стандартні умови РХ/МС були наступними (час хроматографування 3 хв):
 Кислі умови А: 0,1 % мурашина кислота і 1 % ацетонітрил в Н₂О; В: 0,1 % мурашина кислота в ацетонітрилі; Основні умови: А: 0,05 % NH₃·Н₂О в Н₂О; В: ацетонітрил.
 50 Мас-спектри (МС): як правило, реєстрували тільки іони, що вказують на вихідну масу, і, якщо не вказано інше, аналізований масовий іон являє собою позитивний масовий іон (M+H)⁺.
 Спектри ЯМР були одержані з використанням пристрою Bruker Avance 400 МГц.
 55 Всі реакції, що включають реагенти, чутливі до повітря, проводили в атмосфері аргону.
 Реагенти, одержані з комерційних джерел, використовували без додаткового очищення, якщо не зазначено інше.
 ПРЕПАРАТИВНІ ПРИКЛАДИ
 Приклад 1
 6-Аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоіл)-7Н-пурин-8-он

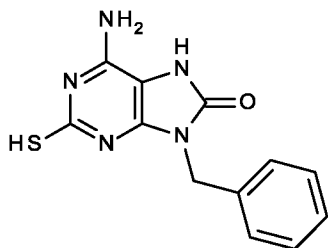
**1**

Стадія 1: Одержання 4-аміно-3-бензил-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу

**1a**

До розчину аміномалононітрилу пара-толуолсульфонату (25 г, 98,5 ммоль, TCl, номер за каталогом: A1119-25G) в безводному ТГФ (100 мл) додавали бензилізоціанат (13,2 г, 98,5 ммоль) і TEA (10,2 г, 79,0 ммоль) при КТ. Після перемішування при кт протягом 24 г реакційну суміш концентрували у вакуумі і розподіляли залишок між EtOAc (500 мл) і водою (250 мл). Відділений органічний шар промивали два рази соляним розчином (50 мл) і два рази екстрагували розчином гідроксиду натрію (50 мл, 1 н.). Об'єднаний шар розчину гідроксиду натрію нейтралізували 10 мас. % розчином гідросульфату натрію і екстрагували EtOAc. Відділений органічний шар промивали соляним розчином, висушували над безводним Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в 2-ізопропоксипропані, а потім суспензію фільтрували з одержанням 4-аміно-3-бензил-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 1a) у вигляді жовтої твердої речовини (15 г), продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 215.

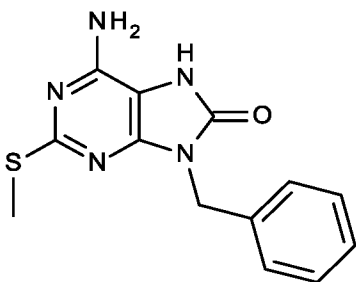
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7H-пурін-8-ону

**1b**

До розчину 4-аміно-3-бензил-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (15,0 г, 70,0 ммоль, сполука 1a) в ТГФ (700 мл) додавали по краплях бензоїлізотіоціанат (28,6 г, 175,1 ммоль, TCl, номер за каталогом: A11596-100G). Після перемішування при КТ протягом 12 г реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в діетиловому ефірі (100 мл), і одержаний в результаті осад збирали фільтруванням.

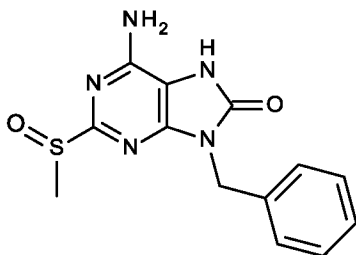
До розчину одержаного осаду в ТГФ (700 мл) додавали гідроксид натрію (70 мл, 2 н.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 50 г, а потім підкислювали до рН 3 10 мас. % водним розчином гідросульфату натрію. Одержаний в результаті осад збирали фільтруванням з одержанням неочищеного продукту 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7H-пурін-8-ону (8,1 г, сполука 1b) у вигляді жовтої твердої речовини. Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 274.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7H-пурін-8-ону

**1c**

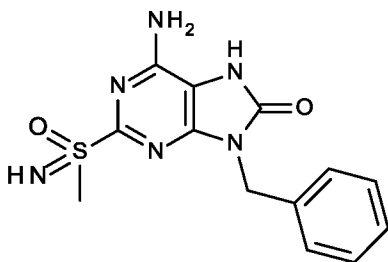
До розчину 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (5,46 г, 20,0 ммоль, сполука 1b) в ДМФ додавали карбонат калію (2,76 г, 20,0 ммоль). Потім до попереднього розчину повільно додавали метилйодид (2,84 г, 20,0 ммоль) в ДМФ (5,0 мл). Після перемішування при КТ протягом 12 г реакційну суміш наливали в воду (200 мл), потім підкислювали 10 мас. % водним розчином гідросульфату натрію і екстрагували два рази EtOAc (100 мл). Органічний шар промивали соляним розчином, висушували і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеного продукту, який очищали флеш-хроматографією на силікагелі з одержанням 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфоніл-7Н-пурін-8-ону (4,9 г, сполука 1c) у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 288.

Стадія 4: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону

**1d**

До суспензії сполуки 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (2,5 г, 8,7 ммоль, сполука 1c) в суміші дихлорметан (ДХМ)/MeOH (500 мл, об./об. = 1:1) додавали 3-хлорпербензойну кислоту (2,15 г, 8,7 ммоль, чистота 70 %, Aldrich, номер за каталогом: 273031-100G). Після перемішування реакційної суміші протягом 2 г об'єм реакційної суміші зменшували в вакуумі до приблизно 50 мл. Одержаний в результаті осад збирали фільтруванням, промивали метанолом і висушували з одержанням 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (1,0 г, сполука 1d) у вигляді білої твердої речовини. Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 304.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідойл)-7Н-пурін-8-ону

**1**

До розчину 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (1,4 г, 4,6 ммоль, сполука 1d) в реагенті Ітона (40 мл, пентоксид фосфору, 7,5 мас. % в метансульфоновій кислоті, Aldrich, номер за каталогом: 380814-100ML) додавали азид натрію (360 мг, 5,5 ммоль) при 50 °С. Після перемішування при цій температурі протягом 30 хвилин реакційну суміш охолоджували до КТ і наливали в нас. водний розчин бікарбонату натрію. Реакційну суміш два рази екстрагували n-BuOH (100 мл), і органічну фазу концентрували у вакуумі. Залишок піддавали очищенню ВЕРХ з одержанням 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідойл)-7Н-пурін-8-ону (900 мг, сполука 1) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹: 10.6 (br. s, 1H), 7.26-7.34 (m, 5H), 7.07 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.18 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 319.

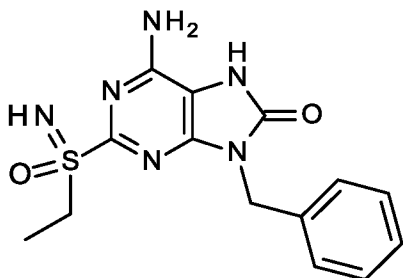
В результаті розділення сполуки прикладу 1 хіральною ВЕРХ одержали приклад 1-А (швидка елюція, 7,1 мг) і приклад 1-В (повільна елюція, 9,1 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % діетиламін (ДЕА))/CO₂ на колонці ChiralPak OJ-3)

Приклад 1-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.06 (br. s., 1H), 7.27-7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.06 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 319.

Приклад 1-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.06 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (br. s., 1H), 3.18 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 319.

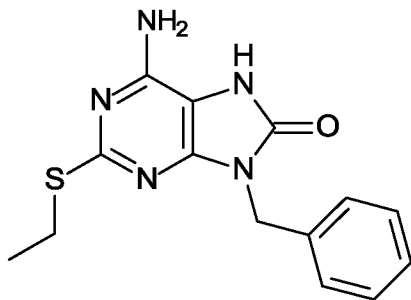
Приклад 2

6-Аміно-9-бензил-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



2

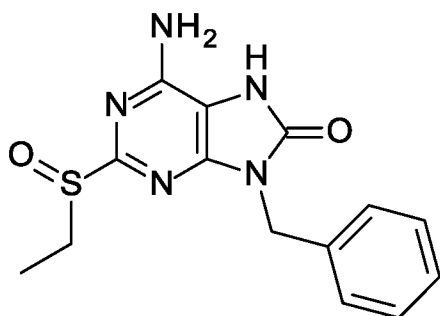
Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



2a

Сполуку 2a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання етилброміду замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (500 мг, сполука 2a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 302.

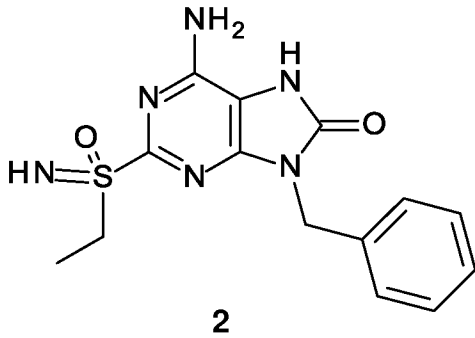
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону



2b

Сполуку 2b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 2a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-етилсульфініл-7Н-пурін-8-он (300 мг, сполука 2b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 318.

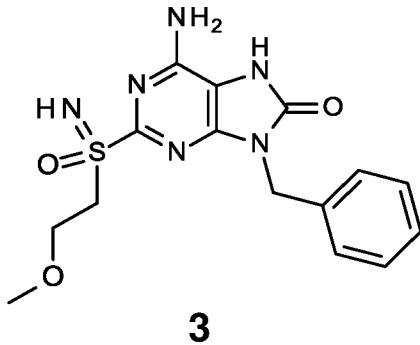
Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону



5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-етилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 2b) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (12 мг, сполука 2) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ млн $^{-1}$: 7.43 (d, $J=7.03$ Гц, 2H), 7.27-7.36 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 3.44-3.62 (m, 2H), 1.30 (t, $J=7.40$ Гц, 3H). МС спост. (IEP^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 333.

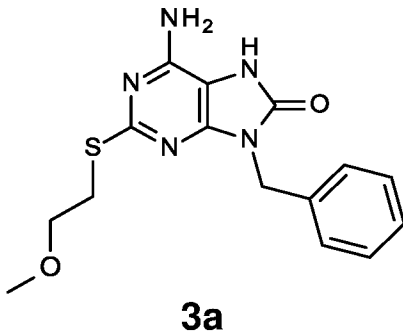
Приклад 3

6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



10

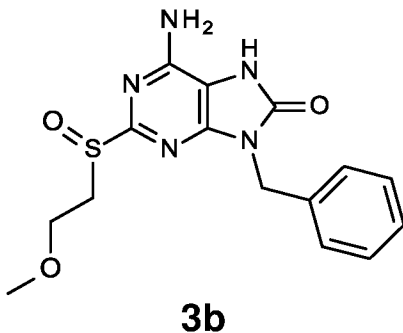
Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону



15

Сполуку 3a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 2-брометилметилового ефіру (TCl, номер за каталогом: B1242-250G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (600 мг, сполука 3a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 332.

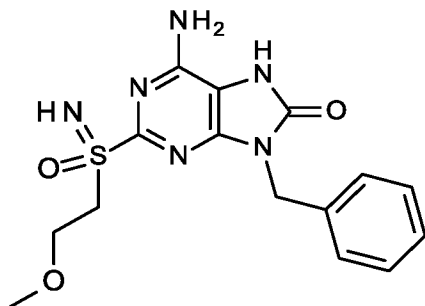
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону



Сполуку 3b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання

6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 3а) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1с). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфаніл)-7Н-пурін-8-он (350 мг, сполука 3b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 348.

5 Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону



3

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-метоксіетилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 3b) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (21 мг, приклад 3) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹: 7.44 (d, J=7.15 Гц, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 363.

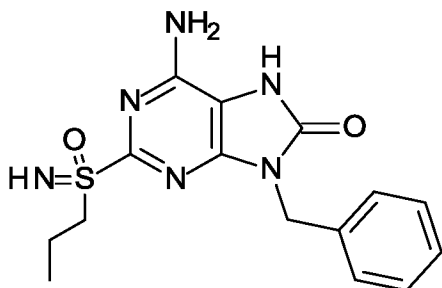
10 В результаті розділення сполуки прикладу 3 хіральною ВЕРХ одержали приклад 3-А (швидка елюція, 7,0 мг) і приклад 3-В (повільна елюція, 5,0 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % діетиламін (ДЕА))/CO₂ на колонці ChiralPak AS-3)

15 Приклад 3-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹: 7.43 (d, J=7.15 Гц, 2H), 7.25-7.36 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 363.

Приклад 3-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹: 7.44 (d, J=7.15 Гц, 2H), 7.24-7.35 (m, 3H), 5.12 (s, 2H), 3.75-3.82 (m, 4H), 3.17 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 363.

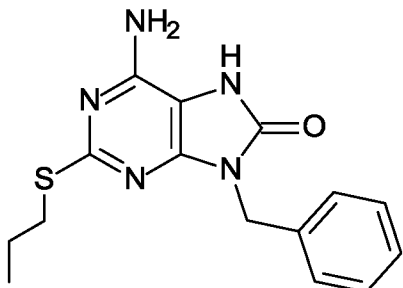
20 Приклад 4

6-Аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



4

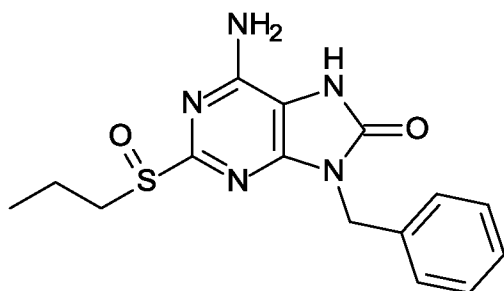
Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2-пропілсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону



4a

25 Сполуку 4a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 1-бромпропану (TCl, номер за каталогом: B0638-500G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (240 мг, сполука 4a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 316.

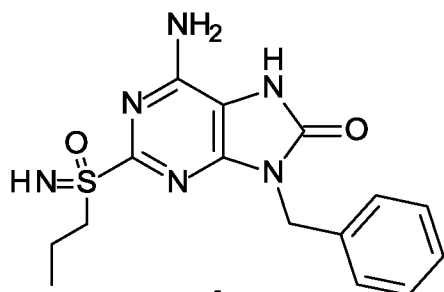
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону



4b

5 Сполуку 4b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 4a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-пропілсульфініл)-7Н-пурин-8-он (210 мг, сполука 4b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону



4

10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(2-пропілсульфініл)-7Н-пурин-8-ону (сполука 4b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурин-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (80 мг, приклад 4) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.65 (br. s., 1H), 7.26-7.37 (m, 5H), 6.98 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.33 (t, J=7.53 Гц, 2H), 1.55-1.74 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53 Гц, 3H) МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 347.

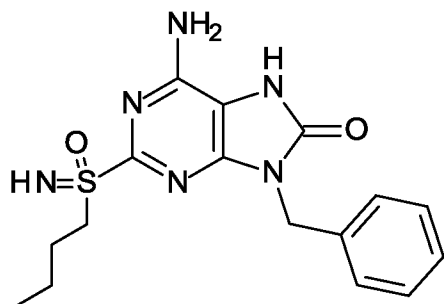
В результаті розділення сполуки прикладу 4 хіральною ВЕРХ одержали приклад 4-А (повільна елюція, 500 мг) і приклад 4-В (швидка елюція, 490 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % діетиламін (ДЕА))/CO₂ на колонці ChiralPak AS-3)

Приклад 4-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.52 (br. s., 1H), 7.25-7.41 (m, 5H), 6.96 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.24-3.42 (m, 2H), 1.52-1.75 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53 Гц, 3H).

Приклад 4-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.01 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.41 (m, 2H), 1.56-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.53 Гц, 3H).

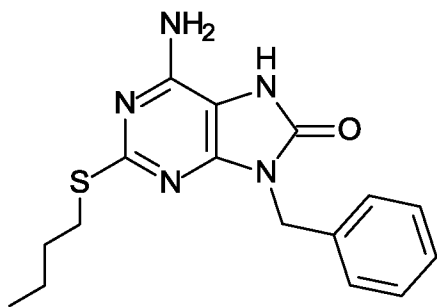
25 Приклад 5

6-Аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



5

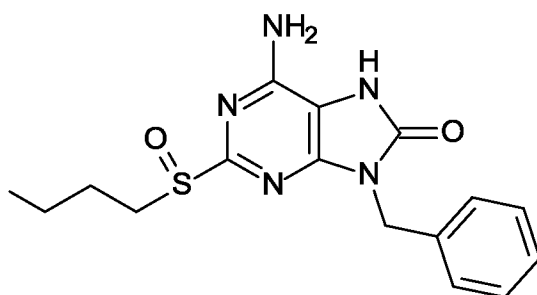
Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-бутилсульфініл-7Н-пурин-8-ону

**5a**

Сполуку 5a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 1-бромпропану (TCI, номер за каталогом: B560-500G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-бутилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (600 мг, сполука 5a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 330.

5

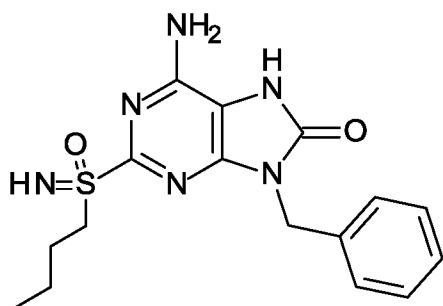
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-бутилсульфініл-7Н-пурін-8-ону

**5b**

Сполуку 5b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-бутилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 5a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-бутилсульфініл)-7Н-пурін-8-он (400 мг, сполука 5b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 346.

10

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**5**

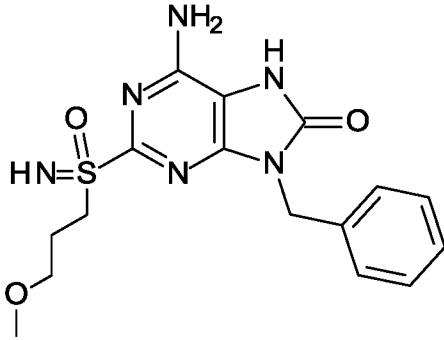
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(2-бутилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 5b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (40 мг, приклад 5) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.59 (s, 1H), 7.24-7.39 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.35-3.46 (m, 2H), 1.51-1.61 (m, 2H), 1.27-1.39 (m, 2H), 0.84 (t, J=7.34 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 361.

15

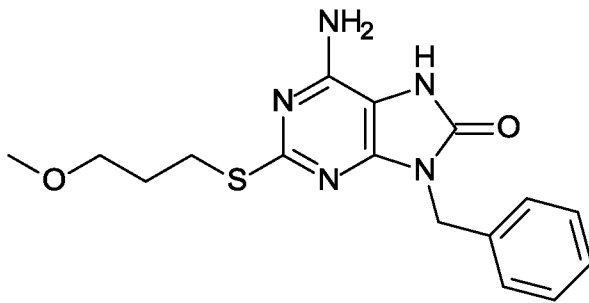
20

Приклад 6

6-Аміно-9-бензил-2-(3-метоксипропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

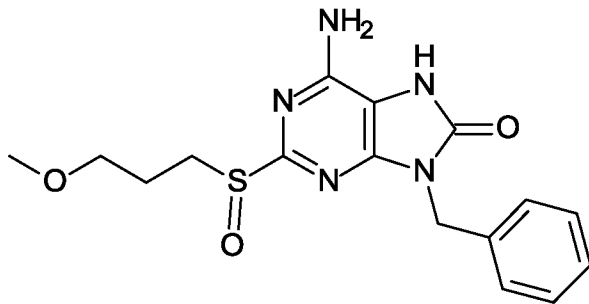
**6**

Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(3-метоксипропілсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону

**6a**

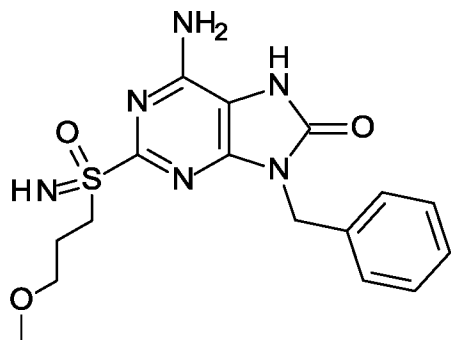
5 Сполуку 6a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 1-бром-3-метоксипропану (TCI, номер за каталогом: В3499-25G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-метоксипропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (220 мг, сполука 6a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 346.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(3-метоксипропілсульфініл)-7Н-пурін-8-ону

**6b**

10 Сполуку 6b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 6a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-метоксипропілсульфініл)-7Н-пурін-8-он (110 мг, сполука 6b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 362.

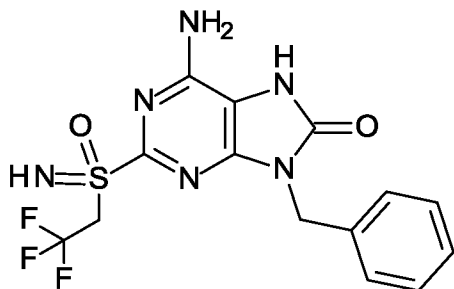
15 Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**6**

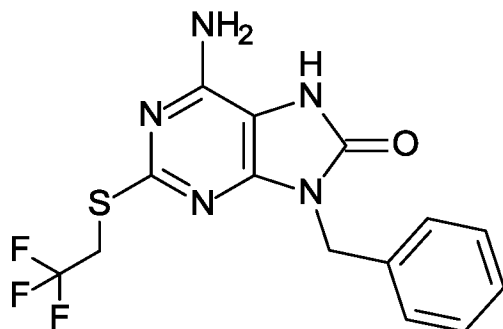
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксипропілсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 6b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(метоксипропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (20 мг, приклад 6) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.59 (s, 1H), 7.29-7.34 (m, 5H), 7.00 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.13 (s, 1H), 4.10 (m, 4H), 3.20 (s, 3H), 1.86 (m, 2H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 377.

Приклад 7

10 6-Аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

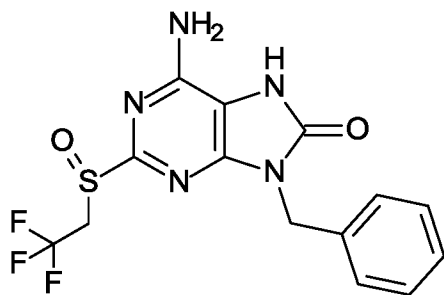
**7**

Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону

**7a**

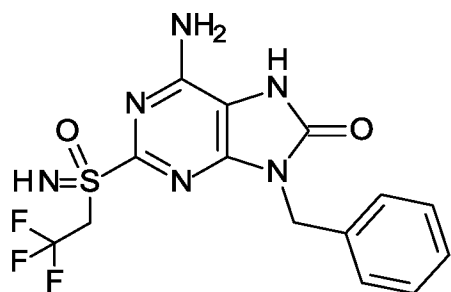
15 Сполуку 7a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 2,2,2-трифторетилйодиду (ТСІ, номер за каталогом: Т1148-25G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетил)сульфаніл-7Н-пурін-8-он (600 мг, сполука 7a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 356.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону

**7b**

Сполуку 7b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-2,2,2-трифторетилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 7a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-2,2,2-трифторетилсульфініл)-7Н-пурін-8-он (сполука 7b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 372.

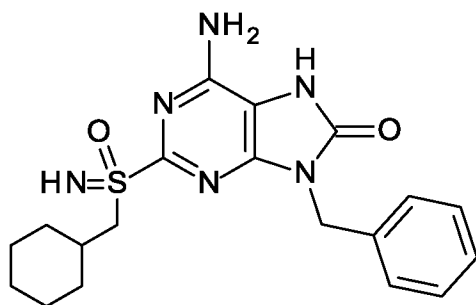
Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**7**

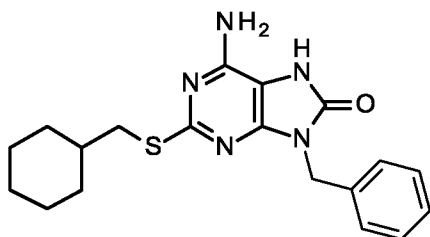
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(2-2,2,2-трифторетилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 7b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (20 мг, приклад 7) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 10.59 (br. s., 1H), 7.25-7.37 (m, 5H), 7.06 (br. s., 2H), 4.95-5.01 (m, 3H), 4.85 (qd, J=10.02, 15.37 Гц, 1H), 4.63 (qd, J=9.92, 15.40 Гц, 1H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Приклад 8

6-Аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

**8**

Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфаніл)-7Н-пурін-8-ону

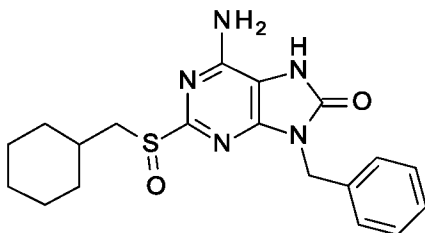
**8a**

Сполуку 8a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання циклогексилметилброміду (TCl, номер за каталогом: B1708-25G) замість метилйодиду. 6-Аміно-9-бензил-2-циклогексилметилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (260 мг, сполука 8a) було одержано у

5

вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 370.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону

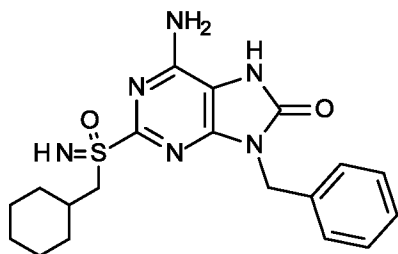
**8b**

Сполуку 8b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-циклогексилметилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 8a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-бензил-2-(2-циклогексилметилсульфініл)-7Н-пурін-8-он (120 мг, сполука 8b) було одержано у вигляді білої

10

твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 386.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**8**

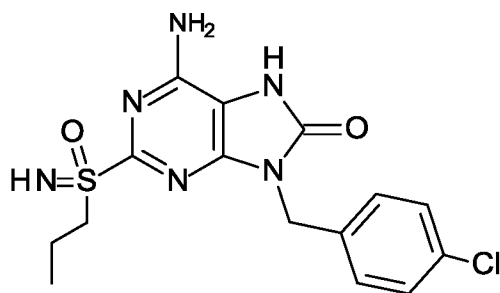
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(2-циклогексилметилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 8b) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (40 мг, приклад 8) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.59 (br. s., 1H), 7.27-7.33 (m, 5H), 6.97 (br. s., 2H), 4.97 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.26-3.29 (m, 2H), 1.54-1.86 (m, 5H), 0.89-1.12 (m, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 401.

15

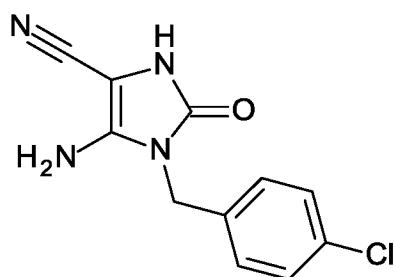
20

Приклад 9

6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

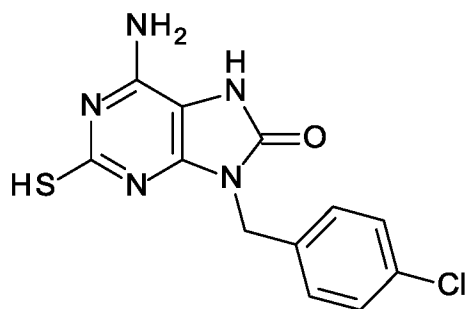
**9**

Стадія 1: Одержання 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу

**9a**

До розчину трифосгену (5,9 г, 20 ммоль) в безводному ТГФ (40 мл) додавали (4-хлорфеніл)метиламін (8,5 г, 60 ммоль, Accela ChemBio Inc, номер за каталогом: SY004062-25g) і DIPEA (12,4 г, 96 ммоль) в безводному ТГФ (80 мл) при -80 °С. Розчин перемішували при -80 °С протягом 15 хв. Додавали розчин аміномалонітрилу пара-толуолсульфонату (15,2 г, 60 ммоль, TCI, номер за каталогом: A1119-25G) і DIPEA (6,2 г, 48 ммоль) в безводному ТГФ (40 мл) при -80 °С. Після перемішування при КТ протягом 24 г реакційну суміш концентрували у вакуумі і розподіляли залишок між EtOAc (300 мл) і водою (150 мл). Відділений органічний шар промивали два рази соляним розчином (50 мл) і два рази екстрагували розчином гідроксиду натрію (50 мл, 1 н.). Об'єднаний шар розчину гідроксиду натрію нейтралізували 10 мас. % розчином гідросульфату натрію і екстрагували EtOAc. Потім відділений органічний шар промивали соляним розчином, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, а потім суміш фільтрували з одержанням 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (8,0 г, сполука 9a) у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 249.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-сульфаніл-7H-пурин-8-ону

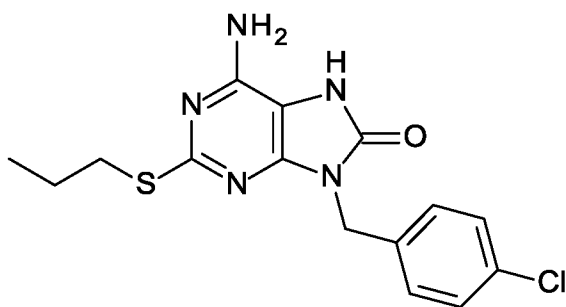
**9b**

До розчину 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (8,0 г, 32,0 ммоль, сполука 9a) в ТГФ (100 мл) додавали по краплях бензоїлізотіоціанат (11,5 г, 70,4 ммоль, TCI, номер за каталогом: A11596-100G). Після перемішування при КТ протягом 12 г реакційну суміш концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в діетиловому ефірі (100 мл), і одержаний в результаті осад збирали фільтруванням.

До розчину одержаного осаду в ТГФ (300 мл) додавали гідроксид натрію (30 мл, 2 н.). Суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 50 г, а потім підкислювали до рН 3 10 мас. % водним розчином гідросульфату натрію. Одержаний в результаті осад збирали фільтруванням з одержанням неочищеного продукту 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-сульфаніл-7H-пурин-8-ону

(сполука 9b) у вигляді жовтої твердої речовини (6,4 г). Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 308.

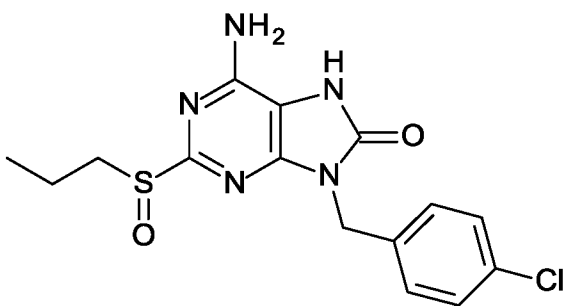
Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



9c

5 Сполуку 9c було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання н-пропілброміду і 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 9b) замість метилідиду і 6-аміно-9-фенілметил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (800 мг, сполука 9c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 350.

10 Стадія 4: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону

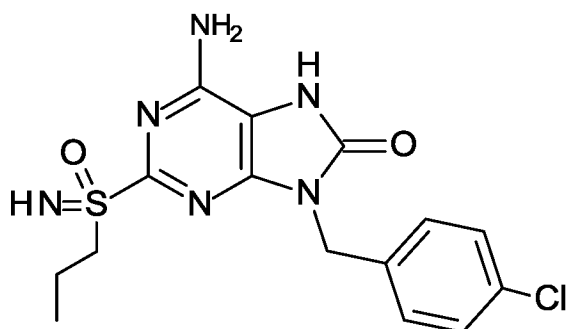


9d

Сполуку 9d було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 9c) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (150 мг, сполука 9d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 366.

15

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону



9

20 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 6b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (25 мг, приклад 9) було одержано у вигляді білої твердої речовини.

25

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.60 (br. s, 1H), 7.32-7.42 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.25-3.41 (m, 2H), 1.56-1.68 (m, 2H), 0.91 (t, J=8 Гц, 3H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 381.

В результаті розділення сполуки прикладу 9 хіральною ВЕРХ одержали приклад 9-А

(швидка елюція, 21 мг) і приклад 9-В (повільна елюція, 10 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % діетиламін (ДЕА))/CO₂ на колонці ChiralPak OJ-3)

Приклад 9-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.63 (br. s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=8 Гц, 3H).

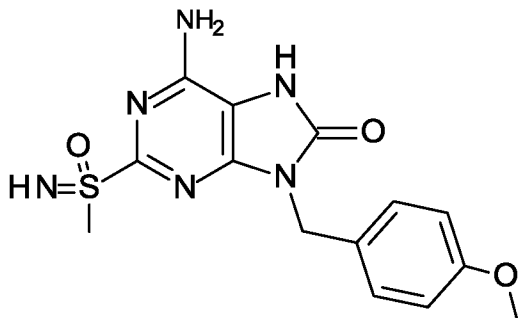
5 МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 381.

Приклад 9-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.63 (br. s, 1H), 7.34-7.41 (m, 4H), 6.99 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.05 (br. s, 1H), 3.29-3.38 (m, 2H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=8 Гц, 3H).

МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 381.

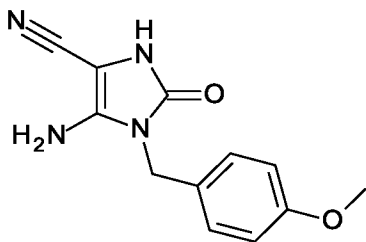
Приклад 10

10 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



10

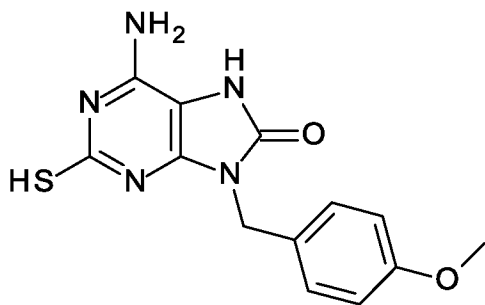
Стадія 1: Одержання 4-аміно-3-[(4-метоксифеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу



10a

15 Сполуку 10a було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 1 в результаті використання (4-метоксифеніл)метиламіну замість 4-хлорфенілметиламіну. 4-Аміно-3-[(4-метоксифеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрил (7,5 г, сполука 10a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 245.

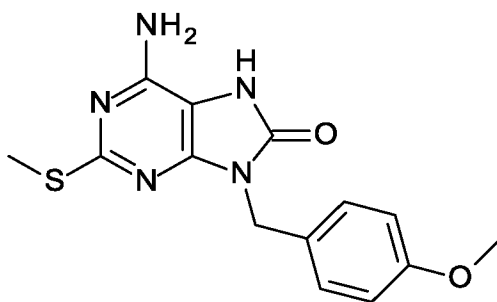
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-ону



10b

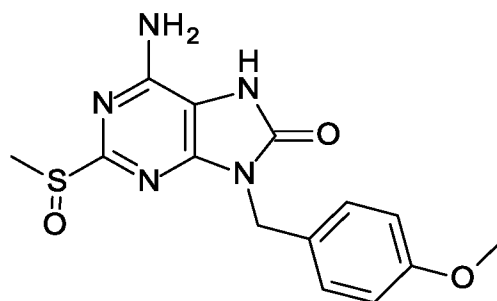
20 Сполуку 10b було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 2 в результаті використання 4-аміно-3-[(4-метоксифеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 10a) замість 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 9a). 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-он (11,4 г, сполука 10b) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 304.

25 Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**10c**

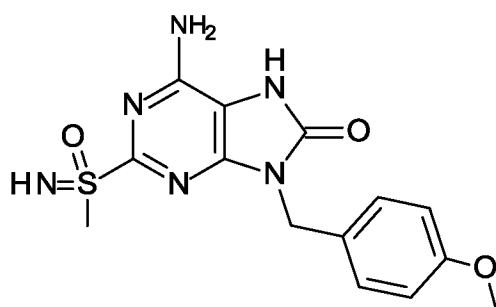
Сполуку 10c було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 10b) замість 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,3 г, сполука 10c) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 318.

Стадія 4: Одержання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону

**10d**

Сполуку 10d було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 10c) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-он (130 мг, сполука 10d) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 334.

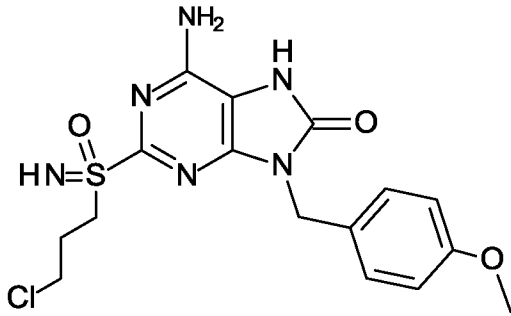
Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**10**

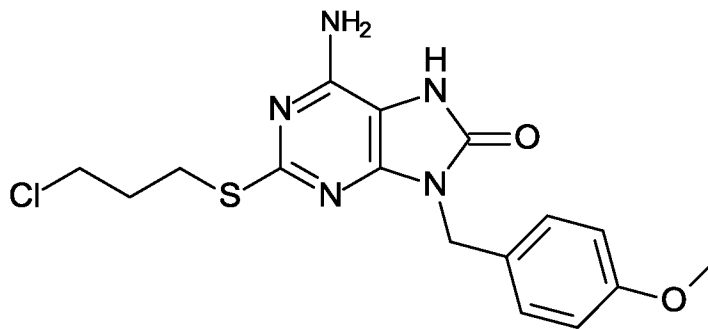
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 10d) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (10 мг, приклад 10) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, J=6.41 Гц, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, J=6.38 Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.21 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 349.

Приклад 11

6-Аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-он

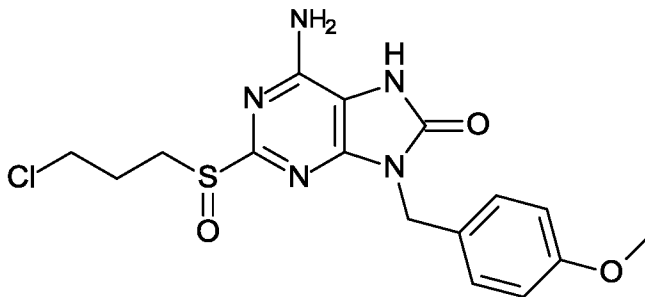
**11**

Стадія 1: Одержання 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфаніл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-ону

**11a**

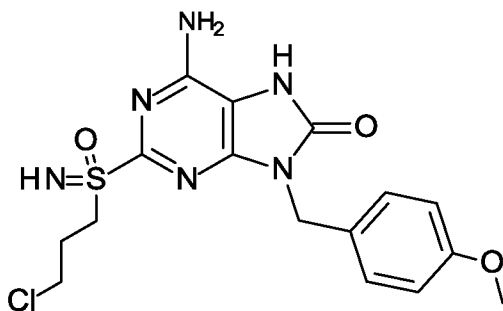
5 Сполуку 11a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 10b) замість метилйодиду і 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-2-(3-хлорпропілсульфаніл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (3,2 г, сполука 11a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 380.

10 Стадія 2: Одержання 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфініл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-ону

**11b**

15 Сполуку 11b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфаніл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-ону (сполука 11a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-2-(3-хлорпропілсульфініл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (1,3 г, сполука 11b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 396.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-ону

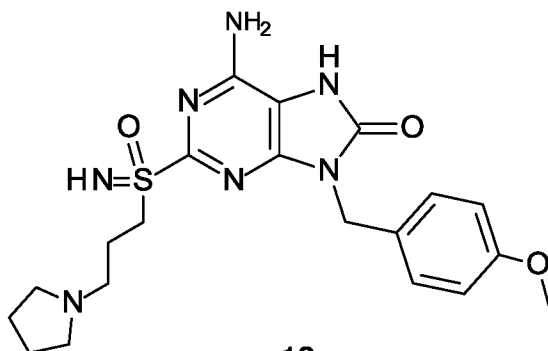


11

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфініл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 11b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфініл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (40 мг, приклад 11) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.53 (br. s, 1H), 7.32 (t, J=6.41 Гц, 2H), 6.95 (br. s, 2H), 6.89 (t, J=6.38 Гц, 2H), 4.89 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.52 (m, 2H), 2.13 (m, 2H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 411.

Приклад 12

6-Аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(3-піролідин-1-ілпропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

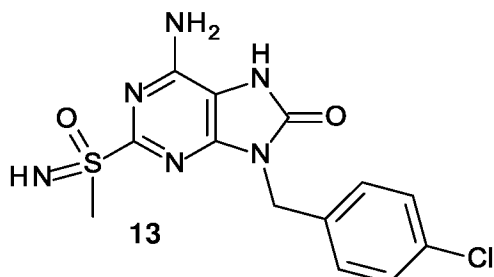


12

До розчину 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурін-8-ону (150 мг, сполука 11) в ДМСО (5 мл) додавали по краплях піролідин (0,9 мл, 11,0 ммоль). Суміш перемішували при 80 °С протягом 2 г. Одержану в результаті суміш розбавляли соляним розчином (60 мл), три рази екстрагували EtOAc (60 мл). Органічний шар об'єднували, промивали соляним розчином, висушували над сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(3-піролідин-1-ілпропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (26 мг, приклад 12) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.88 (br. s, 1H), 7.29 (t, J=6.41 Гц, 2H), 7.05 (br. s, 2H), 6.88 (t, J=6.38 Гц, 2H), 4.88 (s, 2H), 3.72 (m, 4H), 2.52 (m, 4H), 2.45 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 4H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 446.

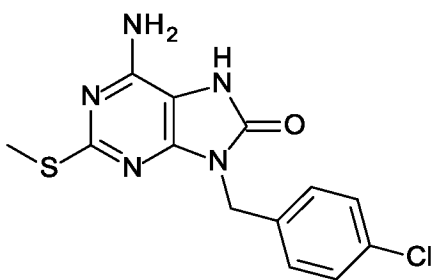
Приклад 13

6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



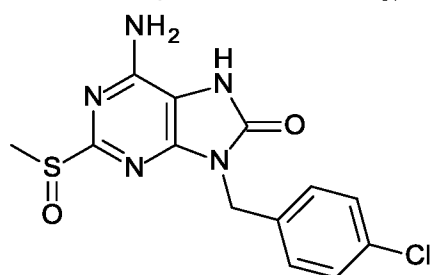
13

Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**13a**

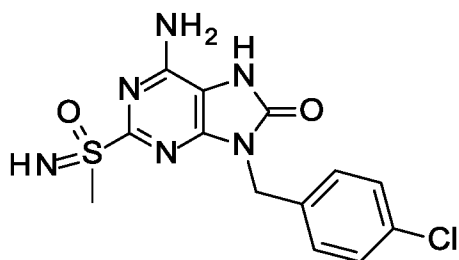
Сполуку 13a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 9b) замість 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-он (1,2 г, сполука 13a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 322.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону

**13b**

Сполуку 13b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 13a) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (148 мг, сполука 13b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 338.

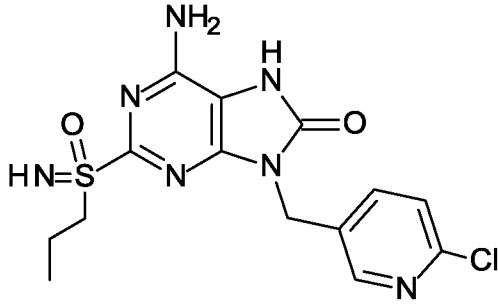
Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**13**

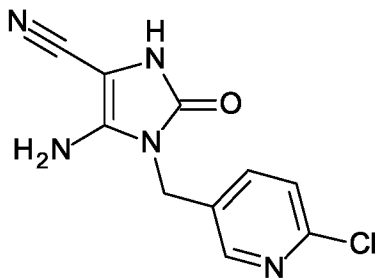
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 13b) замість використання 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-метилсульфініл-7Н-пурін-8-он (7 мг, приклад 13) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.53 (br. s, 1H), 7.36-7.51 (m, 4H), 6.98 (br. s, 2H), 4.96 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.18 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 353.

Приклад 14

6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

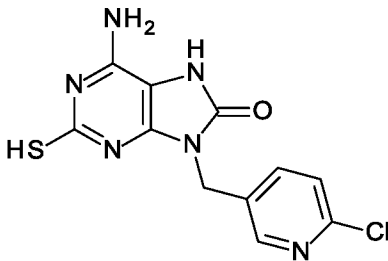
**14**

Стадія 1: Одержання 4-аміно-3-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу

**14a**

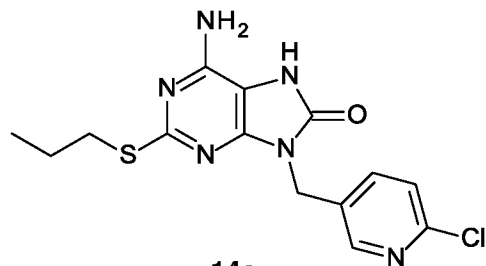
5 Сполуку 14a було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 1 в результаті використання (6-хлор-3-піридил)метанаміну (Alfa Aesar (Китай) Co., Ltd., номер за каталогом: L19283-25 г) замість (4-хлорфеніл)метиламіну. 4-Аміно-3-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрил (7,8 г, сполука 14a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 250.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-сульфаніл-7H-пурин-8-ону

**14b**

10 Сполуку 14b було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 2 в результаті використання 4-аміно-3-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 14a) замість 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 9a). 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-сульфаніл-7H-пурин-8-он (1,1 г, сполука 14b) було одержано у вигляді
15 білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 309.

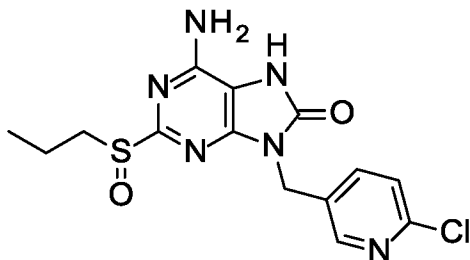
Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону

**14c**

20 Сполуку 14c було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-сульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 14b) замість 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-

пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (750 мг, сполука 14с) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 351.

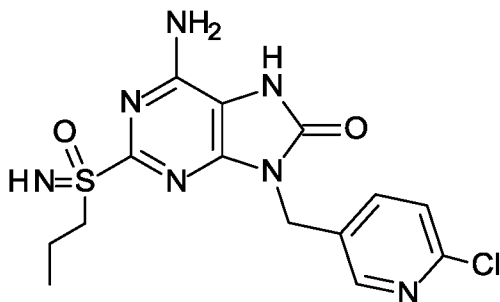
Стадія 4: Одержання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



14d

5 Сполуку 14d було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 14с) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1с). 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (750 мг, сполука 14d). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 367.

10 Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

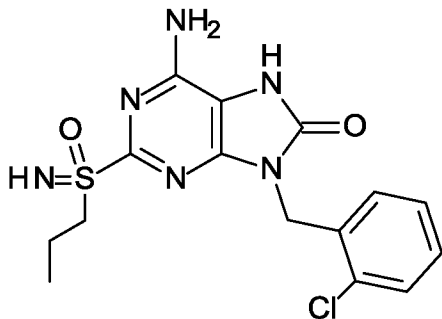


14

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 14d) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (4 мг, приклад 14) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.80 (br. s, 1H), 8.45 (d, J=2.4 Гц, 1H), 7.81 (dd, J=2.4, 8.0 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.04 (br. s, 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.24-3.43 (m, 2H), 1.53-1.73 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 382.

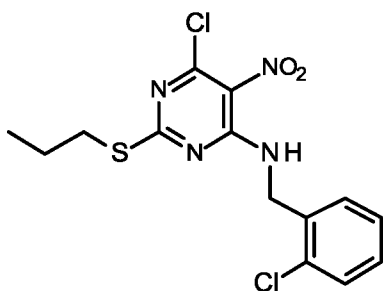
Приклад 15

6-Аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



15

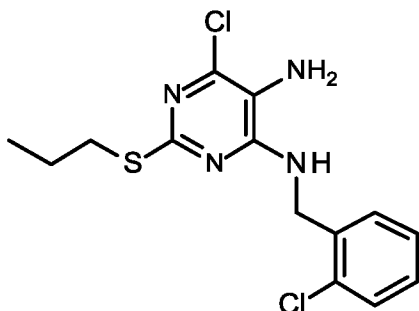
25 Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну



15a

До розчину 4,6-дихлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідину (10 г, 37,0 ммоль, J & K Scientific, номер за каталогом: J92_090911_25G) і DIPEA (5,8 г, 45 ммоль) в ТГФ (200 мл) додавали розчин (2-хлорфеніл)метиламіну (5,5 г, 39 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -78 °С. Після
 5 додавання суміш перемішували при цій температурі протягом 2 г. Одержану в результаті суміш концентрували, екстрагували EtOAc. Органічну фазу промивали водою, висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з елюцією ПЕ/EtOAc від 20/1 до 5/1 (об./об.), з одержанням 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (11 г, сполука 15a) у
 10 вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 373.

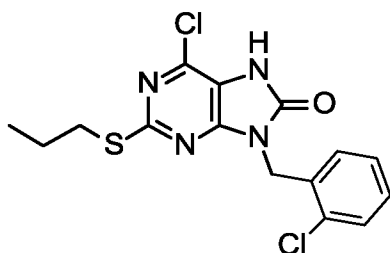
Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну



15b

До розчину 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (11 г, 29,5 ммоль, сполука 15a) і HOAc (17,7 г, 295 ммоль) в ТГФ (400 мл) при 0 °С додавали тонкоподрібнений порошок Zn (9,5 г, 147 ммоль) невеликими порціями. Після додавання суміш перемішували при цій температурі протягом 12 г і фільтрували. Фільтрат підлугували NaHCO₃, екстрагували ДХМ, висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну
 20 (9,0 г, сполука 15b). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону

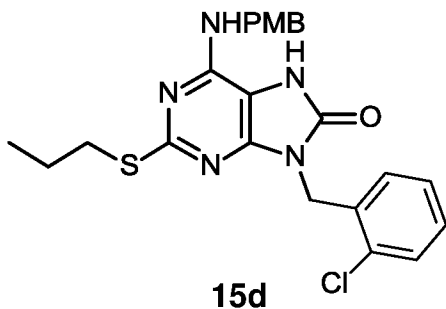


15c

До розчину 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (9,0 г, 26,2 ммоль, сполука 15b) в ТГФ (800 мг) додавали CDI (21 г, 131 ммоль). Реакційну суміш витримували при 80 °С протягом 12 г. Реакційну суміш охолоджували до КТ, а потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли водою (100 мл), два рази екстрагували EtOAc (125 мл), висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з елюцією ПЕ/EtOAc від 10/1 до 1/1 (об./об.) з одержанням 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону (9,5 г, сполука
 25

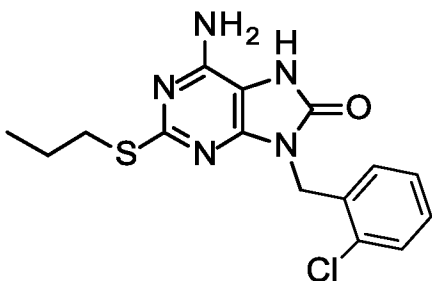
15с) у вигляді сірої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Стадія 4: Одержання 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



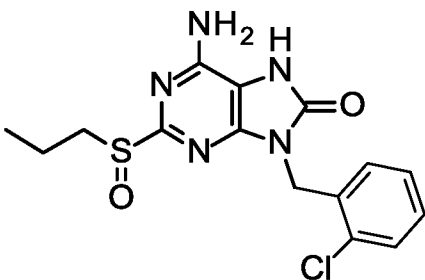
- 5 До розчину 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (9,0 г, 26,2 ммоль, сполука 15с) в n-BuOH (200 мл) додавали PMBNH₂ (36 г, 262 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 130 °С протягом 12 г. Реакційну суміш охолоджували до 20 °С, наливали в ПЕ. Утворений осад збирали фільтруванням з одержанням 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону у вигляді білої твердої речовини
- 10 (10,2 г, сполука 15d). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 470.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



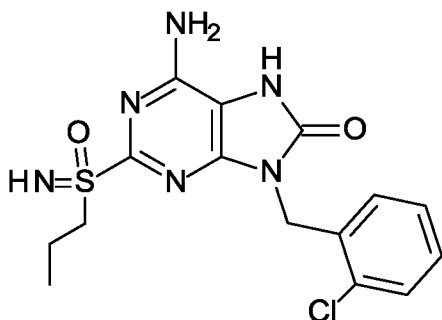
- 9-[(2-Хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (2,0 г, 4,2 ммоль, сполука 15d) розчиняли в ТФО (10 мл) і перемішували при 60 °С протягом 12 г. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і підлюговували розчином NaHCO₃. Одержаний в результаті осад збирали фільтруванням і очищали з одержанням 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (600 мг, сполука 15e). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 350.
- 15

Стадія 6: Одержання 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



- 20 До розчину 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (300 мг, 0,86 ммоль, сполука 15e) в ТГФ (7 мл) додавали m-CPBA (221 мг, 1,29 ммоль) при 0 °С, і реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 15 хв. Суміш фільтрували і три рази промивали ТГФ (1 мл). Одержану тверду речовину два рази випарували разом з толуолом з одержанням 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (150 мг, сполука 15f) у вигляді білої твердої речовини. Цю речовину використовували в наступній стадії без додаткового очищення.
- 25 МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 366.

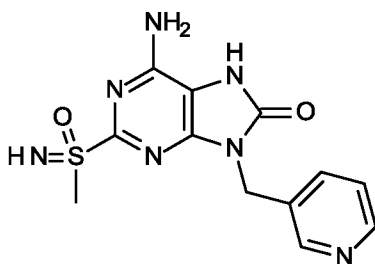
Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

**15**

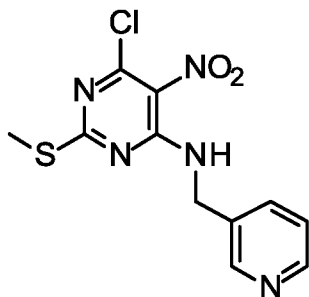
До розчину 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (100 мг, 0,27 ммоль, сполука 15f) в реагенті Ітона (1 мл) додавали NaN₃ (53 мг, 0,81 ммоль) і перемішували суміш при 60 °С протягом 0,5 г. Реакційну суміш додавали в льодяну воду і підлговували 0,88 н. розчином гідроксиду амонію, чотири рази екстрагували n-BuOH (10 мл) і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (35 мг, приклад 15) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 10.78 (br. s., 1H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 1H), 7.04 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.35-3.24 (m, 2H), 1.62-1.55 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.3 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 381.

Приклад 16

6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-он

**16**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(3-піридилметил)піримідин-4-аміну

**16a**

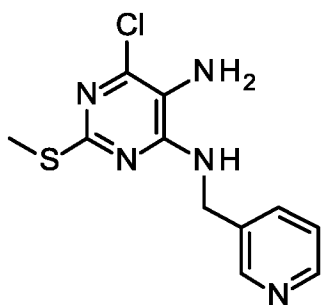
15

Сполуку 16а було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 4-піридилметиламіну і 4,6-дихлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-піримідину (J & K Scientific, номер за каталогом: J92-058972-5G) замість (2-хлорфеніл)метиламіну і 4,6-дихлор-2-пропілсульфаніл-5-нітро-піримідину.

20

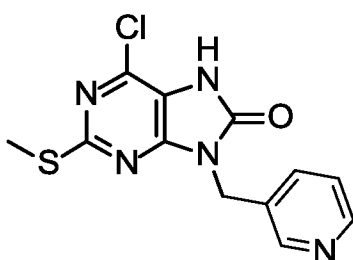
6-Хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(3-піридилметил)піримідин-4-амін (сполука 16а) використовували в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 312.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(3-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну

**16b**

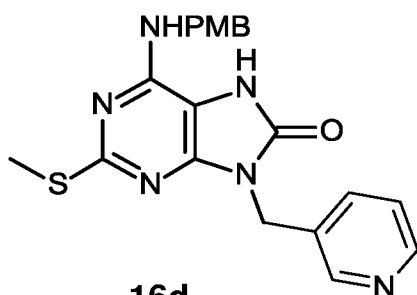
Сполуку 16b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(3-піридилметил)піримідин-4-аміну (сполука 16a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-2-метилсульфаніл-N4-(3-піридилметил)піримідин-4,5-діамін (700 мг, сполука 16b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 282.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**16c**

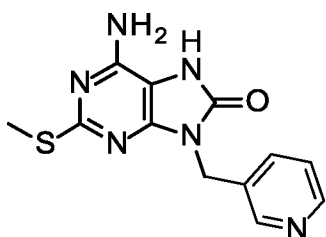
Сполуку 16c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(3-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну (сполука 16b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (600 мг, сполука 16c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**16d**

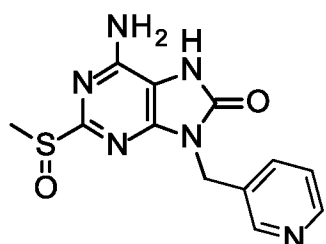
Сполуку 16d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 16c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (620 мг, сполука 16d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 409.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**16e**

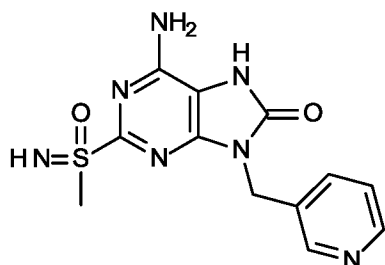
Сполуку 16e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 16d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-он (380 мг, сполука 16e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 289.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону

**16f**

Сполуку 16f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 16e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-он (105 мг, сполука 16f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 305.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону

**16**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону (200 мг, сполука 16f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-он (38.2 мг, приклад 16) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02 Гц, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 320.

В результаті розділення сполуки прикладу 16 хіральною ВЕРХ одержали приклад 16-А (швидка елюція, 5,0 мг) і приклад 16-В (повільна елюція, 7,1 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % діетиламін (ДЕА))/CO₂ на колонці ChiralPak OJ-3)

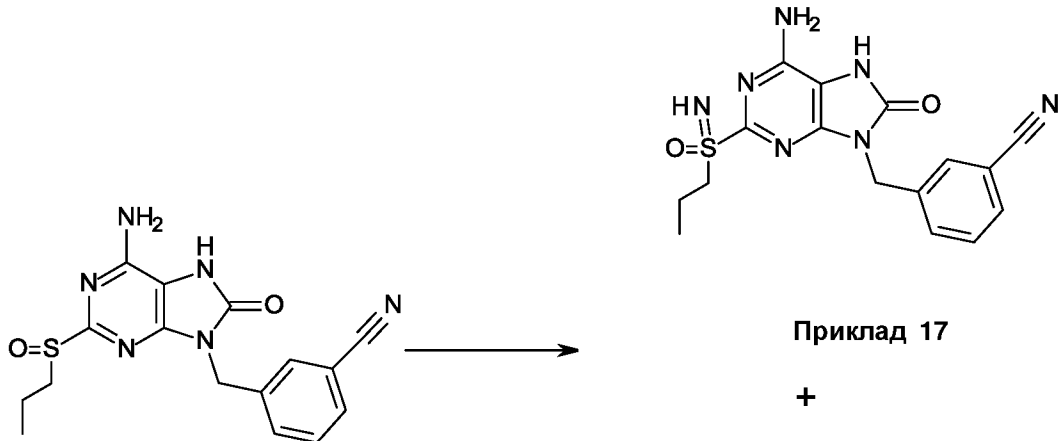
Приклад 16-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52 Гц, 1H), 7.77 (d, J=8.03 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02 Гц, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Приклад 16-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 8.63 (s, 1H), 8.50 (d, J=4.52 Гц, 1H), 7.77

(d, J=8.03 Гц, 1H), 7.38 (dd, J=7.78, 5.02 Гц, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.11 (br. s, 1H), 3.19 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Приклад 17 і приклад 18

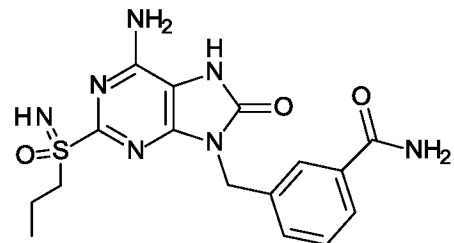
3-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонідоіл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил (сполука 17) і
 5 3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонідоіл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензамід (сполука 18)



17f

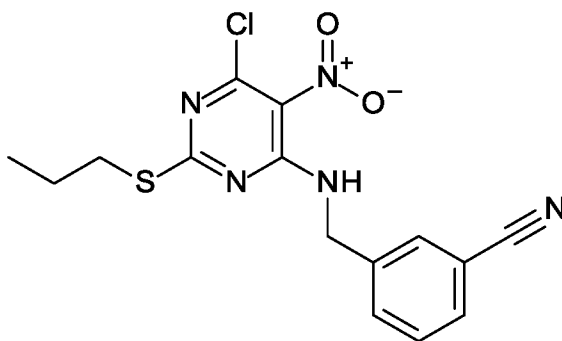
Приклад 17

+



Приклад 18

10 Стадія 1: Одержання 3-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрилу

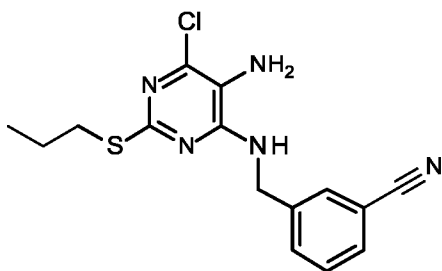


17a

Сполуку 17a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 3-(амінометил)бензонітрилу замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 3-[[6-Хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрил (2,75 г, сполука 17a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 364.

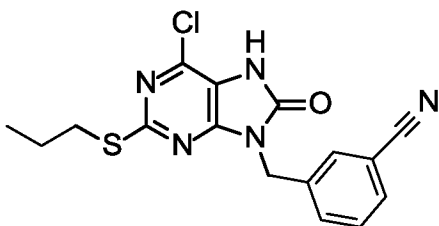
15

Стадія 2: Одержання 3-[[5-аміно-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрилу

**17b**

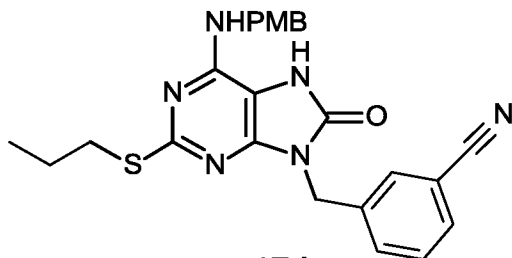
Сполуку 17b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 3-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрилу (сполука 17a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 3-[[5-Аміно-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрил (1,1 г, сполука 17b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 334.

Стадія 3: Одержання 3-[[6-хлор-2-пропілсульфаніл-8-оксо-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу

**17c**

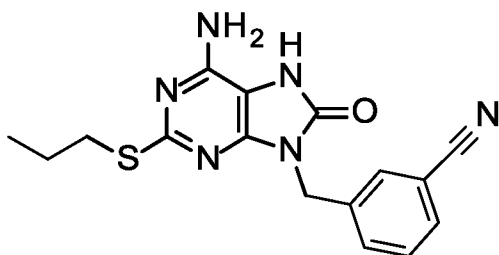
Сполуку 17c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 3-[[5-аміно-6-хлор-2-метилсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрилу (сполука 17b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 3-[[6-Хлор-2-метилсульфаніл-8-оксо-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрил (700 мг, сполука 17c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 360.

Стадія 4: Одержання 3-[[6-[[4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-8-оксо-7Н-пурін-9-іл]метил]бензонітрилу

**17d**

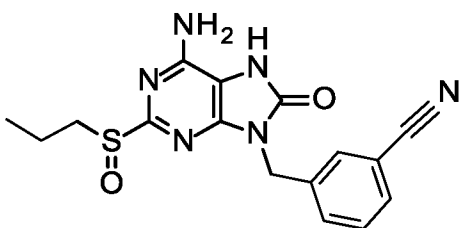
Сполуку 17d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 3-[[6-хлор-2-метилсульфаніл-8-оксо-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 17c) замість 6-хлор-9-[[2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 3-[[6-[[4-Метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл]метил]бензонітрил (900 мг, сполука 17d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 461.

Стадія 5: Одержання 3-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу

**17e**

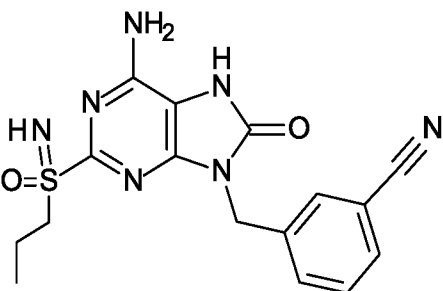
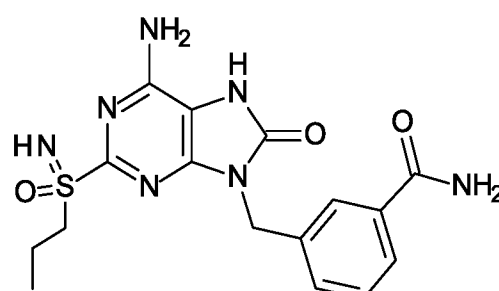
Сполуку 17e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 3-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-8-оксо-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу (сполука 17d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 3-[[6-Аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил (600 мг, сполука 17e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 341.

Стадія 6: Одержання 3-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу

**17f**

Сполуку 17f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-2-пропілсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 17e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 3-[[6-Аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил (610 мг, сполука 17f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Стадія 7: Одержання 3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу (сполука 17) і 3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензаміду (сполука 18)

**17****18**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону (270 мг, сполука 17f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 3-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил (5 мг, приклад 17) і 3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензамід (41 мг, приклад 18) було одержано у вигляді білої твердої речовини.

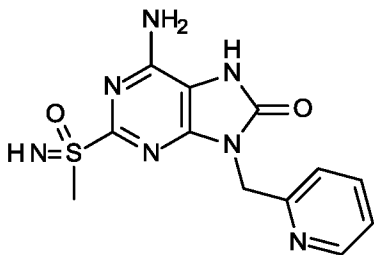
Сполука 17: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.62 (br. s, 1H), 7.76-7.80 (m, 2H), 7.66 (d, J=8 Гц, 1H), 7.53-7.57 (m, 1H), 6.99 (br. s, 2H), 5.02 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.28-3.31 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 372.

Сполука 18: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.85 (br. s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H),

7.77 (d, J=8 Гц, 1H), 7.47 (d, J=8 Гц, 1H), 7.37-7.42 (m, 2H), 7.06 (br. s, 2H), 5.00 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.28-3.30 (m, 2H), 1.55-1.67 (m, 2H), 0.88 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Приклад 19

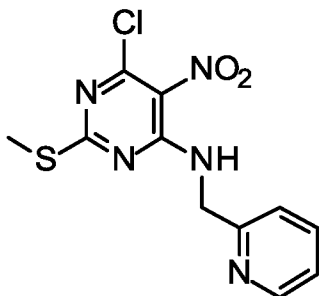
6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-он



19

5

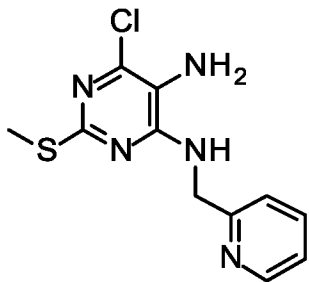
Стадія 1: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(2-піридилметил)піримідин-4-аміну



19a

10
Сполуку 19a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 2-піридилметиламіну і 4,6-дихлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-піримідину замість (2-хлорфеніл)метиламіну і 2-хлорфенілметиламіну і 4,6-дихлор-2-пропілсульфаніл-5-нітро-піримідину. 6-Хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(2-піридилметил)піримідин-4-амін (4.64 г, сполука 19a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 312.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(2-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну



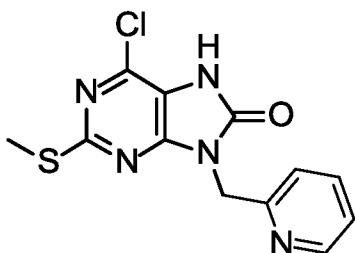
19b

15

Сполуку 19b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(2-піридилметил)піримідин-4-аміну (сполука 19a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-2-метилсульфаніл-N4-(2-піридилметил)піримідин-4,5-діамін (2,3 г, сполука 19b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 282.

20

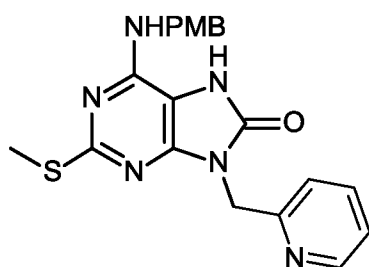
Стадія 3: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону

**19c**

Сполуку 19c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(2-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну (сполука 19b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b).

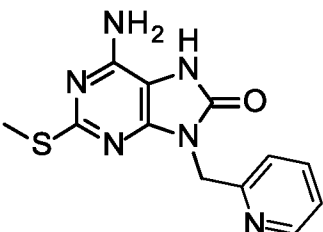
5 6-Хлор-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (2,0 г, сполука 19c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 308.

Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**19d**

10 Сполуку 19d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 19c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (2,0 г, сполука 19d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 409.

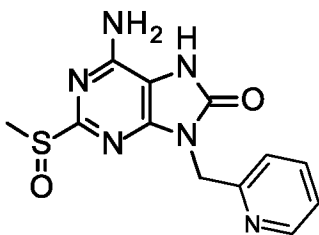
15 Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**19e**

Сполуку 19e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 19d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (1,14 г, сполука 19e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 289.

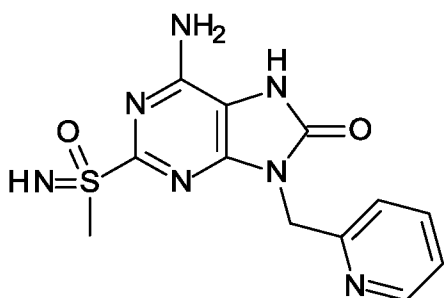
20

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**19f**

Сполуку 19f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 19e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (280 мг, сполука 19f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 305.

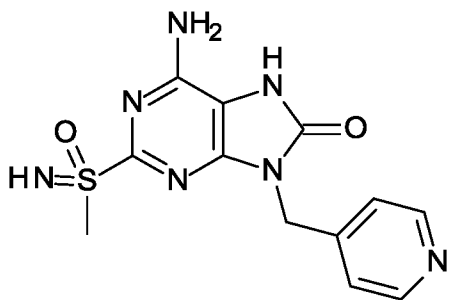
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**19**

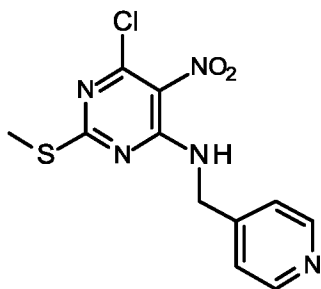
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 19f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(2-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (50 мг, приклад 19) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 8.47 (d, J=4.27 Гц, 1H), 7.77 (td, J=7.65, 1.51 Гц, 1H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 5.09 (s, 2H), 4.00 (br. s., 1H), 3.11 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Приклад 20

6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-он

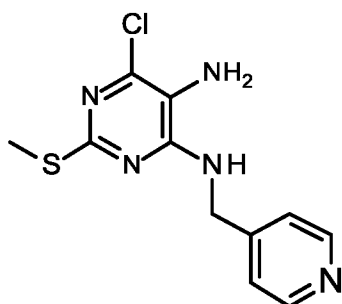
**20**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(4-піридилметил)піримідин-4-аміну

**20a**

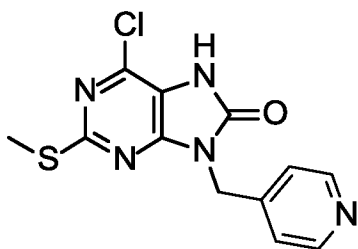
5 Сполуку 20a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 4-піридилметиламіну і 4,6-дихлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-піримідину замість (2-хлорфеніл)метиламіну і 4,6-дихлор-2-пропілсульфаніл-5-нітро-піримідину. 6-Хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(4-піридилметил)піримідин-4-амін (1,0 г, сполука 20a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 312.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(4-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну

**20b**

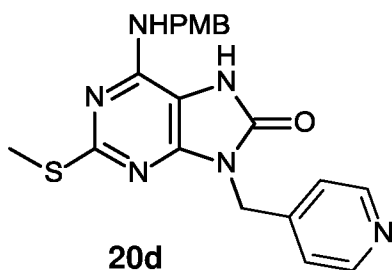
10 Сполуку 20b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-5-нітро-N-(4-піридилметил)піримідин-4-аміну (сполука 20a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-2-метилсульфаніл-N4-(4-піридилметил)піримідин-4,5-діамін (900 мг, сполука 20b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 282.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7H-пурін-8-ону

**20c**

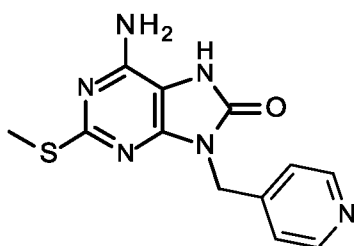
15 Сполуку 20c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-N4-(4-піридилметил)піримідин-4,5-діаміну (сполука 20b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7H-пурін-8-он (620 мг, сполука 20c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 308.

20 Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7H-пурін-8-ону



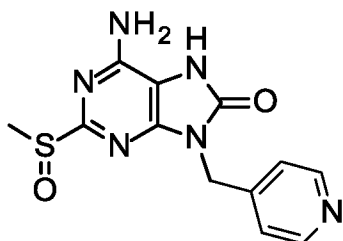
Сполуку 20d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 20с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15с). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (700 мг, сполука 20d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 409.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону



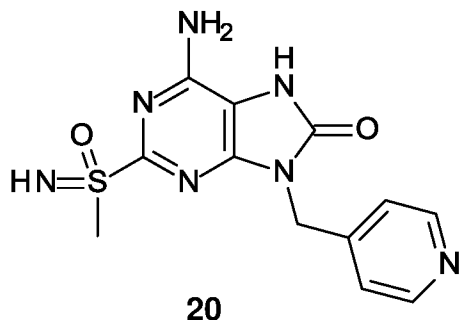
Сполуку 20e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 20d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (450 мг, сполука 20e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 289.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону



Сполуку 20f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 20e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-метилсульфаніл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (160 мг, сполука 20f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 305.

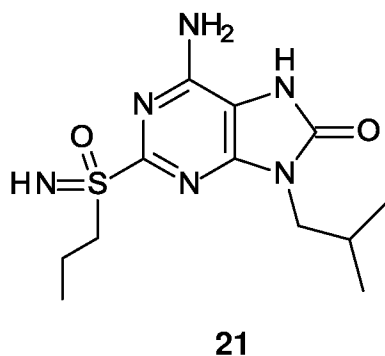
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону



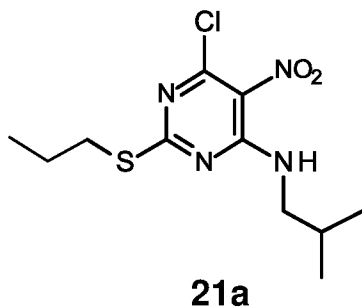
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-2-метилсульфініл-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону (200 мг, сполука 20f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-он (27 мг, приклад 20) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$: 8.52 (d, $J=5.77$ Гц, 2H), 7.29 (d, $J=5.52$ Гц, 2H), 7.05 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.16 (s, 3H). МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 320.

Приклад 21

10 6-Аміно-9-ізобутил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

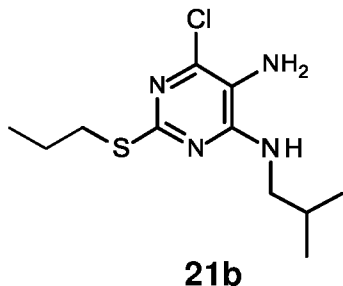


Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-ізобутил-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну



15 Сполуку 21a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 2-метилпропан-1-аміну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-ізобутил-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (сполука 21a) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 305.

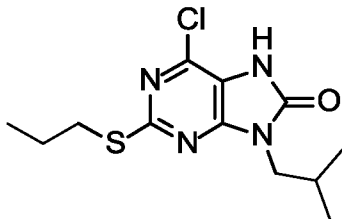
Стадія 2: Одержання 6-хлор-N-ізобутил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну



20 Сполуку 21b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-ізобутил-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 21a)

замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-ізобутил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4.5 г, сполука 21b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 275.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



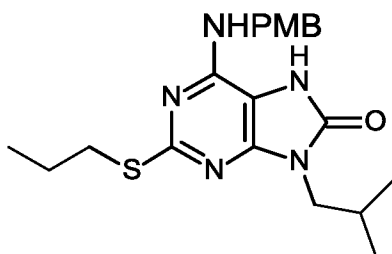
21c

5

Сполуку 21c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-ізобутил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 21b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (850 мг, сполука 21c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 301.

10

Стадія 4: Одержання 9-ізобутил-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

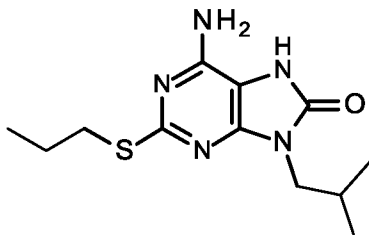


21d

15

Сполуку 21d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 21c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-Ізобутил-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (570 мг, сполука 21d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 402.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



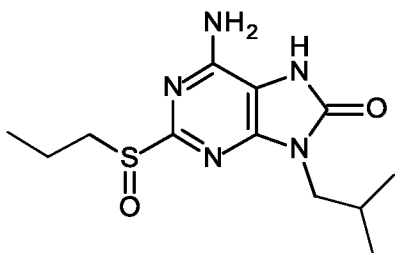
21e

20

Сполуку 21e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-ізобутил-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 21d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (300 мг, сполука 21e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 282.

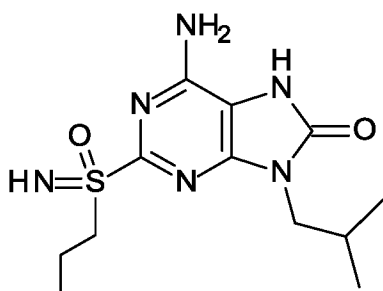
25

Стадія 6: Одержання 6-аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**21f**

Сполуку 21f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 21e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (125 мг, сполука 21f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 298.

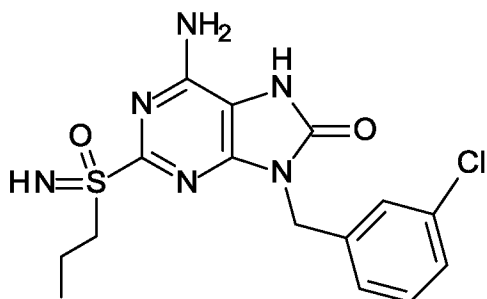
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурін-8-ону

**21**

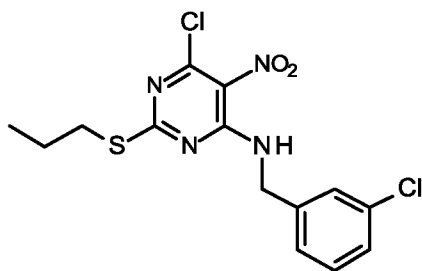
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-ізобутил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 21f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-ізобутил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (65,8 мг, приклад 21) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.46 (s, 1H), 6.92 (br. s., 2H), 4.00 (s, 1H), 3.59 (d, J=1.6 Гц, 2H), 3.32-3.38 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.65-1.73 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.3 Гц, 3H), 0.86 (m, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 313.

Приклад 22

6-Аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

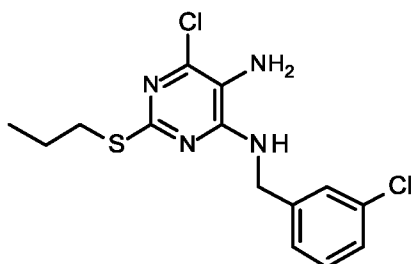
**22**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**22a**

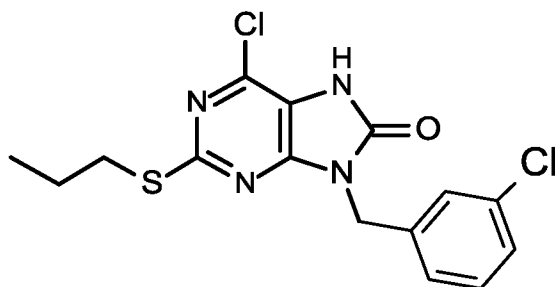
Сполуку 22a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (3-хлорфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (13,9 г, сполука 22a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 373.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**22b**

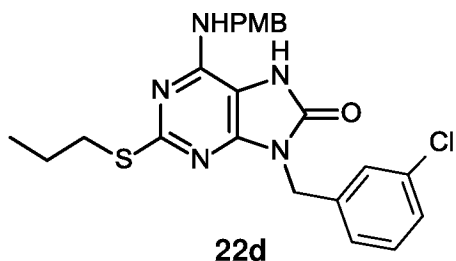
Сполуку 22b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(3-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 22a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (13,0 г, сполука 22b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**22c**

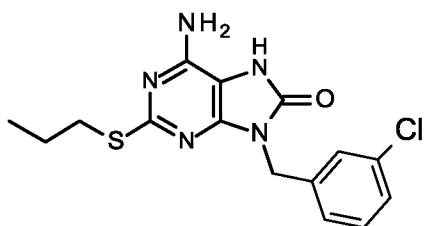
Сполуку 22c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 22b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (13,0 г, сполука 22c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Стадія 4: Одержання 9-[(3-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



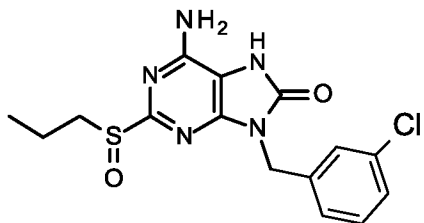
Сполуку 22d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 22с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15с). 9-[(3-Хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (6,0 г, сполука 22d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 470.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



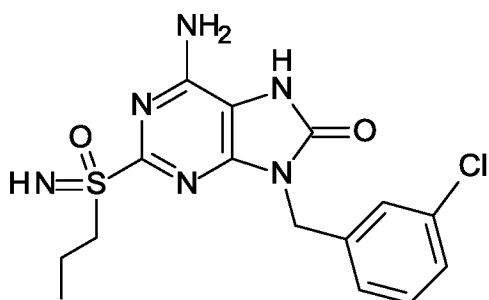
Сполуку 22e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(3-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 22d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (300 мг, сполука 22e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 350.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



Сполуку 22f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 22e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (150 мг, сполука 22f) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 366.

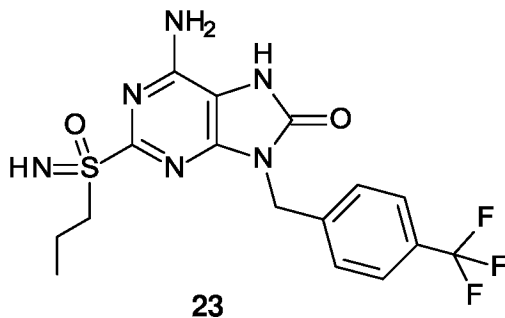
Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (100 мг, сполука 22f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (43 мг, приклад 22) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц ДМСО- d_6) δ млі $^{-1}$: 7.41-7.36 (m, 3H), 7.030-7.28 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 1.67-1.59 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 381.

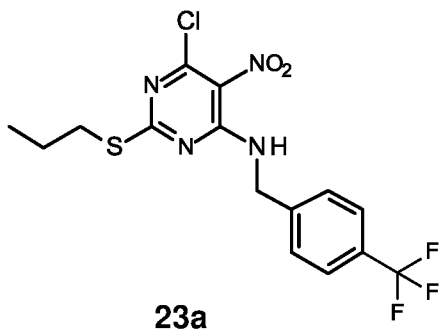
Приклад 23

6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурин-8-он



10

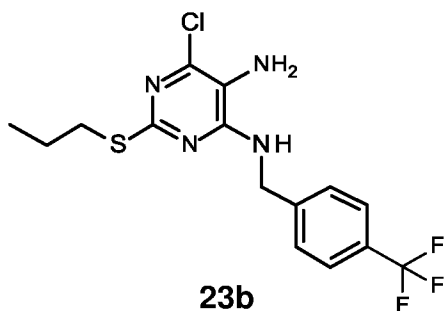
Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[[4-(трифторметилфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну



15

Сполуку 23a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-трифторметилфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[[4-(трифторметилфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (7,0 г, сполука 23a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 407.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-2-пропілсульфаніл-N4-[[4-(трифторметил)феніл]метил]піримідин-4,5-діаміну

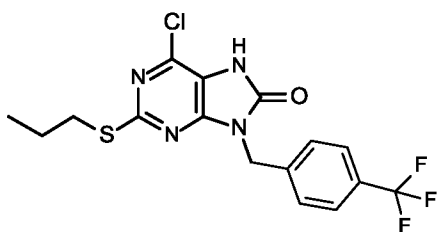


20

Сполуку 23b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[[4-(трифторметилфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 23a) замість 6-хлор-N-[[2-хлорфеніл]метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[[4-(трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (3,1 г, сполука 23b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 377.

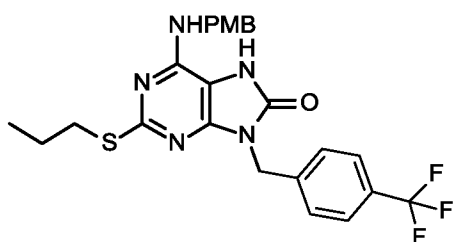
25

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[[4-(трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл]-7Н-пурин-8-ону

**23c**

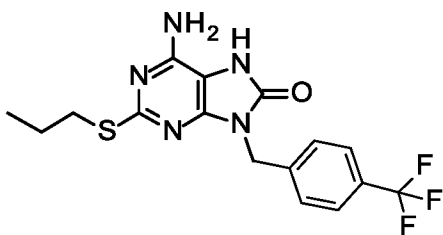
Сполуку 23c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 23b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,8 г, сполука 23c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 403.

Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-[(4-трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурін-8-ону

**23d**

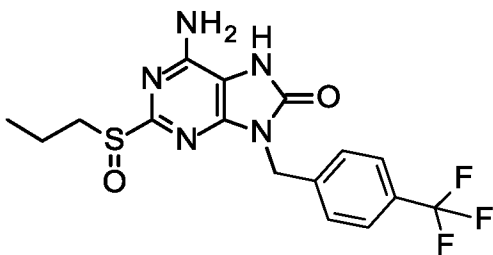
Сполуку 23d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 23c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-[(4-Трифторметилфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,2 г, сполука 23d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 504.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**23e**

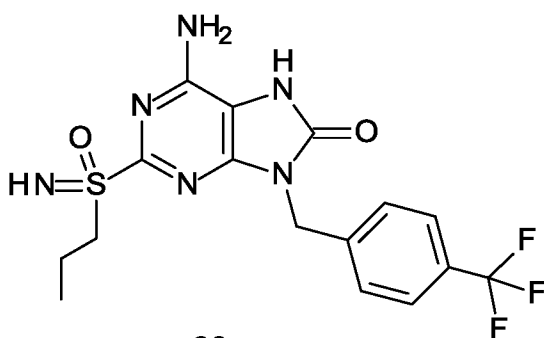
Сполуку 23e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 23d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (900 мг, сполука 23e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 384.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфаніл-9-[(4-(трифторметил)феніл)метил]-7Н-пурін-8-ону

**23f**

Сполуку 23f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 23e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфаніл-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурін-8-он (200 мг, сполука 23f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 400.

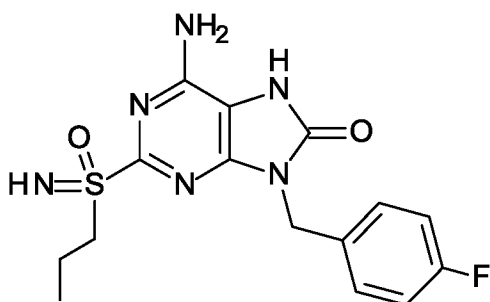
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурін-8-ону

**23**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-трифторметилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (200 мг, сполука 23f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурін-8-он (57 мг, приклад 23) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.70 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.53 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.01 (br. s., 2H), 5.07 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.41-3.27 (m, 2H), 1.6-1.57 (m, 2H), 0.86 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 415.

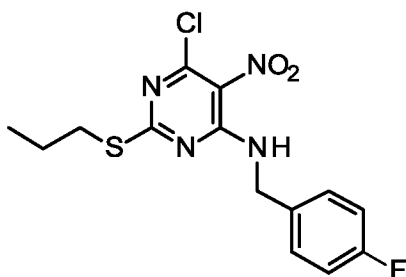
Приклад 24

6-Аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

**24**

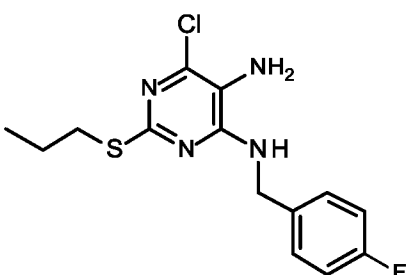
20

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(4-фторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**24a**

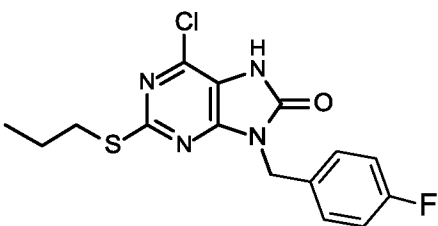
Сполуку 24a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-фторфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-фторфенілметил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (6,4 г, сполука 24a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**24b**

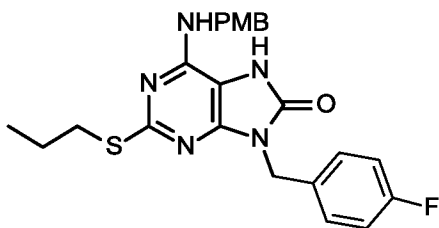
Сполуку 24b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(4-фторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 24a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (6,0 г, сполука 24b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 327.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**24c**

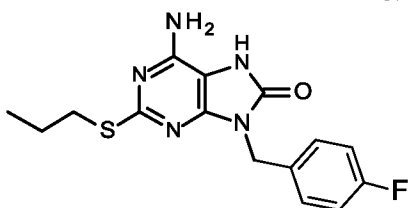
Сполуку 24c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 24b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (5,0 г, сполука 24c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Стадія 4: Одержання 9-[(4-фторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**24d**

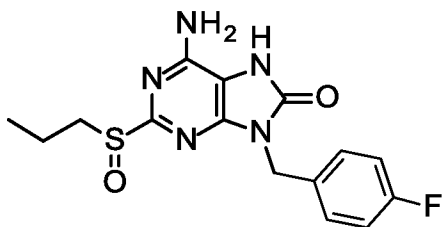
Сполуку 24d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 24с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15с). 9-[(4-фторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (5,5 г, сполука 24d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 454.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**24e**

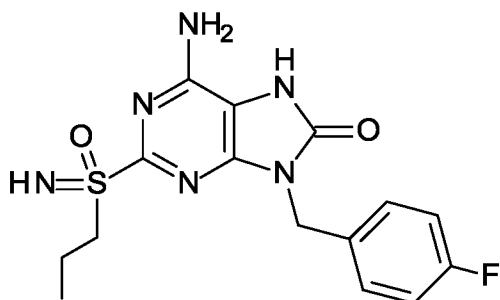
Сполуку 24e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(4-фторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 24d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (600 мг, сполука 24e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 334.

15 Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**24f**

Сполуку 24f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 24e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (530 мг, сполука 24f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 350.

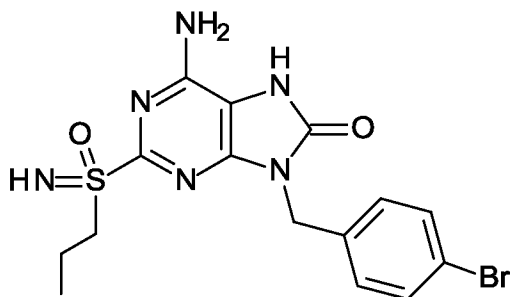
20 Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурин-8-ону

**24**

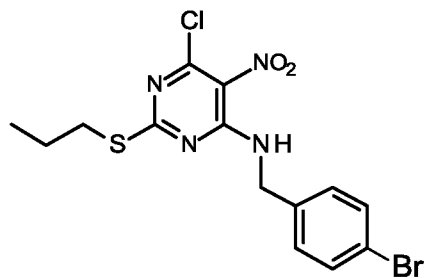
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (250 мг, сполука 24f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-фторфеніл]метил]-7Н-пурін-8-он (41,6 мг, приклад 24) було одержано у вигляді сірої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.62 (br. s., 1H), 7.40-7.38 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 7.00 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.33-3.30 (m, 2H), 1.74-1.55 (m, 2H), 0.92 (t, $J=8.0$ Гц, 3H). МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 365.

Приклад 25

6-Аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

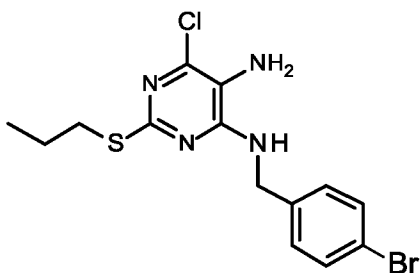
**25**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(4-бромфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**25a**

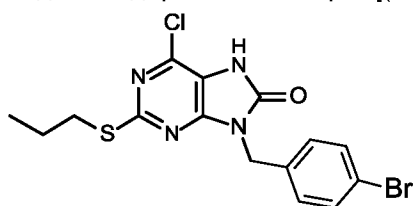
Сполуку 25a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-бромфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-бромфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (7,0 г, сполука 25a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 417.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N-4-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**25b**

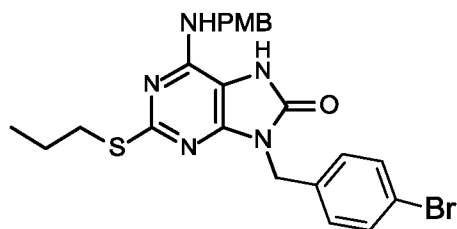
Сполуку 25b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(4-бромфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 25a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N-4-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (3,2 г, сполука 25b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**25c**

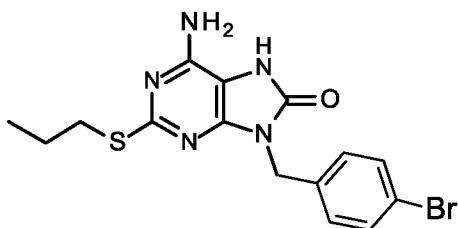
Сполуку 25c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 25b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,5 г, сполука 25c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 413.

Стадія 4: Одержання 9-[(4-бромфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**25d**

Сполуку 25d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 25c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-[(4-Бромфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (3,1 г, сполука 25d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 514.

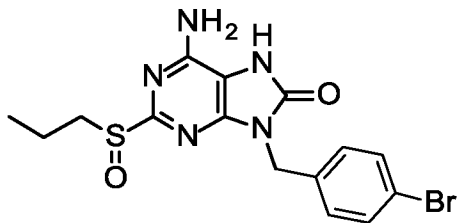
Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**25e**

Сполуку 25e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті

використання 9-[(4-бромфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 25d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,1 г, сполука 25e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 394.

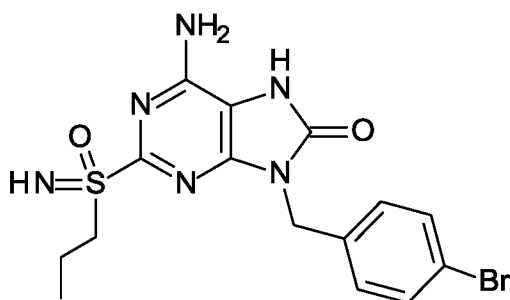
Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфаніл-9-[4-бромфенілметил]-7Н-пурин-8-ону



25f

Сполуку 25f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 25e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфаніл-9-[4-бромфенілметил]-7Н-пурин-8-он (250 мг, сполука 25f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 410.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[4-бромфенілметил]-7Н-пурин-8-ону

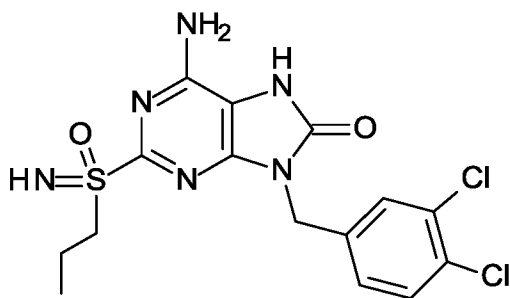


25

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (260 мг, сполука 25f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[4-бромфенілметил]-7Н-пурин-8-он (70 мг, приклад 25) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.62 (br. s., 1H), 7.53 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.29 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35-3.25 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 425.

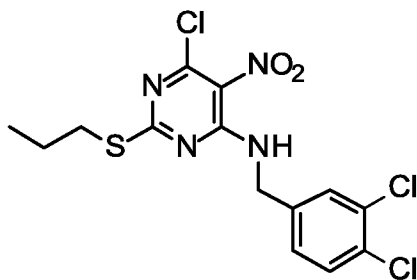
Приклад 26

6-Аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



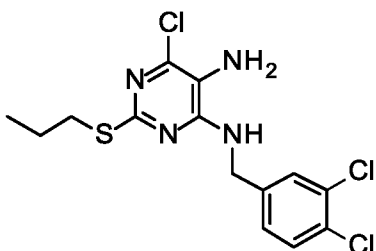
26

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**26a**

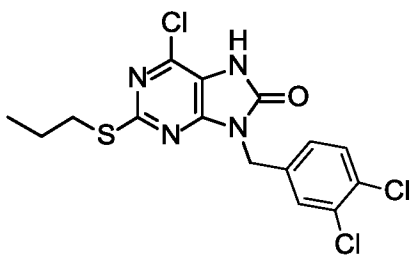
Сполуку 26a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (3,4-дихлорфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-бромфенілметил)-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (3,6 г, сполука 26a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 425.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**26b**

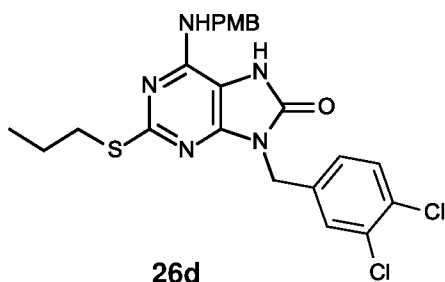
Сполуку 26b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 26a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (3,1 г, сполука 26b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 377.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**26c**

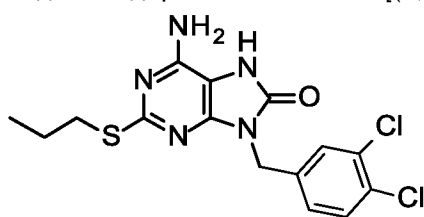
Сполуку 26c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 26b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,8 г, сполука 26c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 403.

Стадія 4: Одержання 9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



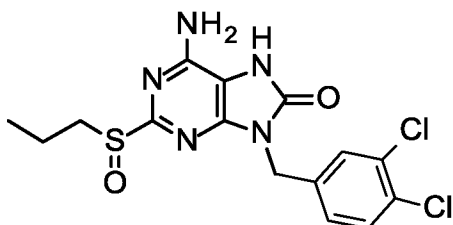
5 Сполуку 26d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 26с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15с). 9-[(3,4-Дихлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,6 г, сполука 26d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 504.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



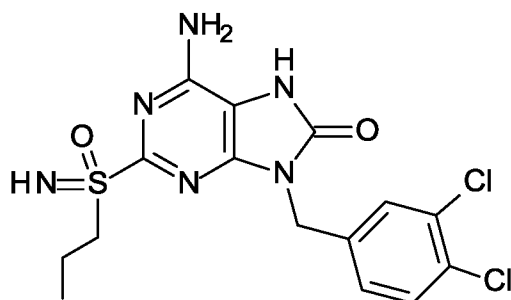
10 Сполуку 26e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 26d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (900 мг, сполука 26e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 384.

15 Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[3,4-дихлорфеніл]-7Н-пурин-8-ону



20 Сполуку 26f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 26e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (210 мг, сполука 26f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 401.

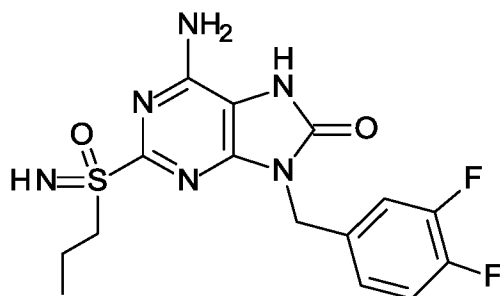
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(3,4-дихлорфенілметил)-7Н-пурин-8-ону

**26**

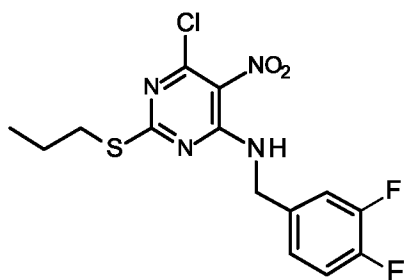
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(3,4-дихлорфенілметил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 26f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(3,4-дихлорфенілметил)-7Н-пурін-8-он (47 мг, приклад 26) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.67 (br. s., 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.32-7.29 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.35-3.30 (m, 2H), 1.67-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, $J=8.0$ Гц, 3H). МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 415.

Приклад 27

6-Аміно-9-(3,4-дифторфенілметил)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

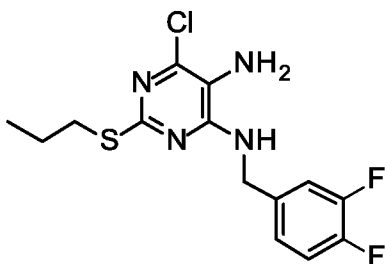
**27**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(3,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**27a**

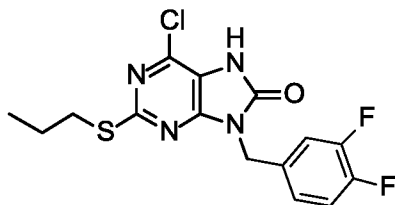
Сполуку 27a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (3,4-дифторфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(3,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (3,1 г, сполука 27a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP $^+$) [(M+H) $^+$]: 375.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**27b**

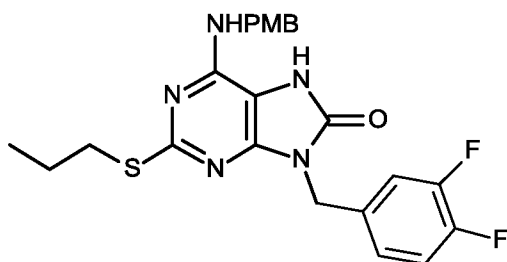
5 Сполуку 27b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(3,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 27a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N-4-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (2,2 г, сполука 27b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**27c**

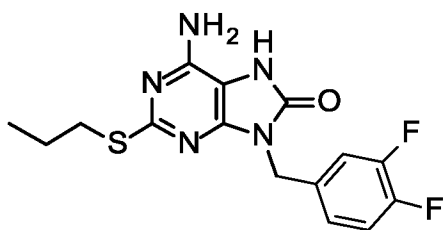
10 Сполуку 27c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 27b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,6 г, сполука 27c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 371.

15 Стадія 4: Одержання 9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**27d**

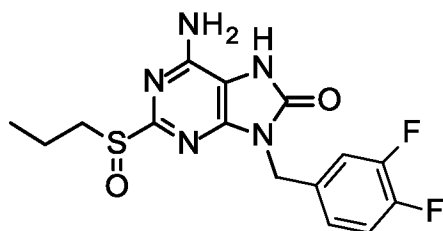
20 Сполуку 27d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 27c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-[(3,4-Дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,5 г, сполука 27d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 472.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**27e**

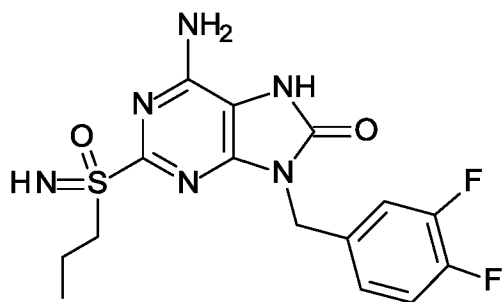
Сполуку 27e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 27d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (600 мг, сполука 27e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 352.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**27f**

Сполуку 27f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 27e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (150 мг, сполука 27f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 368.

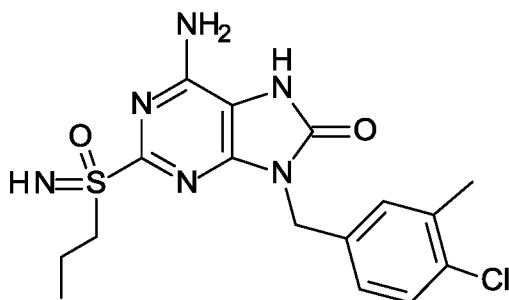
Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

**27**

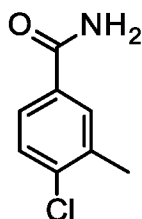
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 27f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(3,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (60 мг, приклад 27) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.65 (br. s., 1H), 7.46-7.36 (m, 2H), 7.19-7.18 (m, 1H), 6.98 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.35-3.26 (m, 2H), 1.67-1.57 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 383.

Приклад 28

6-Аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

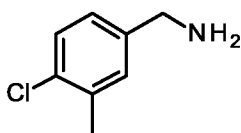
**28**

Стадія 1: Одержання 4-хлор-3-метилбензаміду

**28a**

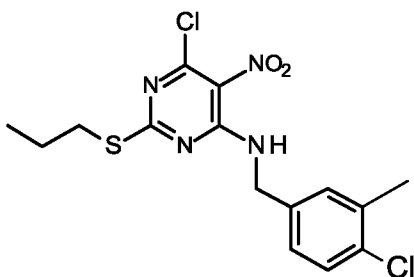
До охолодженого в льоді розчину 4-хлор-3-метилбензойної кислоти (20,0 г, 117,2 ммоль),
 5 НОВt (15,8 г, 117,2 ммоль) і NH₄Cl (18,8 г, 351,7 ммоль) в безводному диметилформаміді (ДМФ)
 (200 мл) додавали DIPEA (45,5 г, 351,7 ммоль) з подальшим додаванням EDC·HCl (27,4 г, 152,4
 ммоль), потім суміш підігрівали до 25 °С і перемішували протягом 20 г. Реакційну суміш
 розбавляли водою (1,2 л) і три рази екстрагували EtOAc (200 мл). Об'єднаний органічний шар
 10 промивали 1 н. водн. нас. HCl, водн. Na₂CO₃, соляним розчином, висушували над безводним
 сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали в МТБЕ з
 одержанням 4-хлор-3-метилбензаміду (15 г, сполука 28a) у вигляді світло-жовтої твердої
 речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 8.00 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.71 (dd, J=8.3 Гц, 1.5
 Гц, 1H), 7.49 (d, J=8.3 Гц, 1H), 7.42 (s, 1H), 2.37 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 170.

Стадія 2: Одержання (4-хлор-3-метилфеніл)метиламіну

**28b**

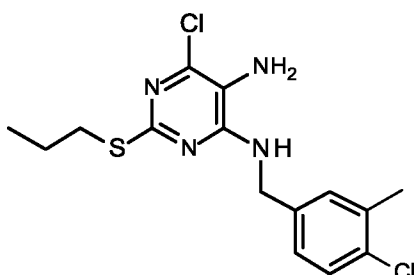
15 До суспензії LiAlH₄ (11,2 г, 294,8 ммоль) в безводному ТГФ (100 мл) додавали по краплях 3-
 хлор-4-метил-бензамід (10 г, 58,96 ммоль) в ТГФ (100 мл). Після додавання суміш
 перемішували при 28 °С протягом 2 г, а потім нагрівали до 60 °С протягом 12 г. Після
 20 охолодження реакційної суміші до 0 °С, потім послідовно додавали 11,2 мл води, 11,2 мл 15 %
 водн. NaOH і 33,6 мл води. Додавали безводний сульфат натрію (20 г), перемішували одержану
 в результаті суспензію протягом 30 хв і фільтрували. Фільтрат концентрували у вакуумі з
 одержанням (4-хлор-3-метил-феніл)метиламіну у вигляді безбарвного масла (8 г, сполука 28b).
 МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 156.

25 Стадія 3: Одержання 6-хлор-N-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-
 піримідин-4-аміну

**28c**

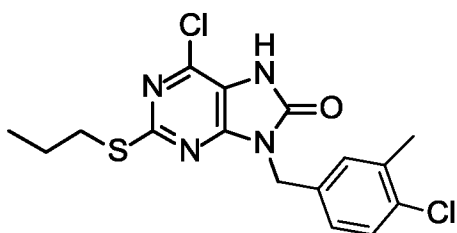
Сполуку 28с було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-хлор-3-метил-феніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-хлор-3-метилфенілметил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (8,0 г, сполука 28с) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Стадія 4: Одержання 6-хлор-N4-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**28d**

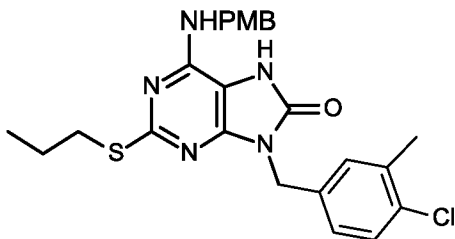
Сполуку 28d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(4-хлор-3-метилфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 28с) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15а). 6-Хлор-N-4-[(4-хлор-3-метилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4,4 г, сполука 28d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Стадія 5: Одержання 6-хлор-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**28e**

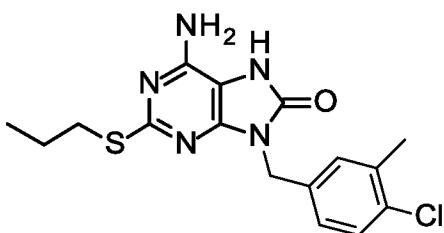
Сполуку 28е було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(4-хлор-3-метилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 28d) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (4,6 г, сполука 28е) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 383.

Стадія 6: Одержання 9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**28f**

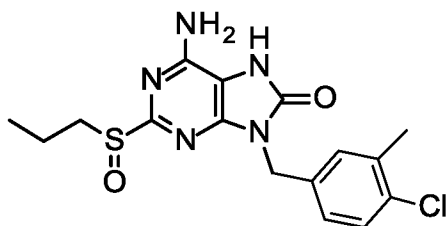
Сполуку 28f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-хлор-3-метилфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 28e) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15c). 9-[(3-Хлор-4-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (9 г, сполука 28f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 484.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**28g**

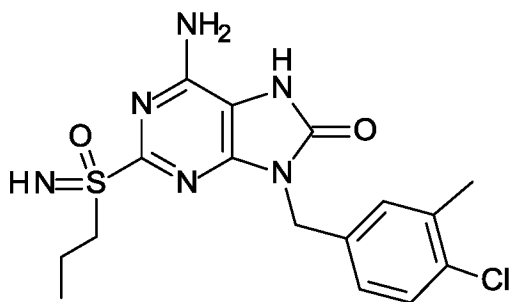
Сполуку 28g було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 28f) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (4,5 г, сполука 28g) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 364.

Стадія 8: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**28h**

Сполуку 28h було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 28g) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-7Н-пурин-8-он (340 мг, сполука 28h) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 380.

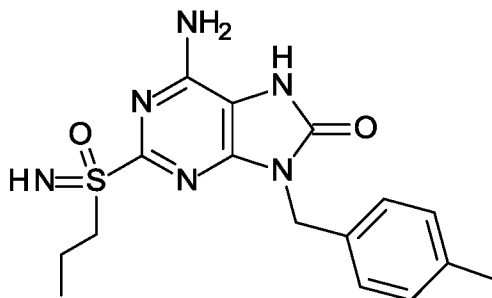
Стадія 9: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурин-8-ону

**28**

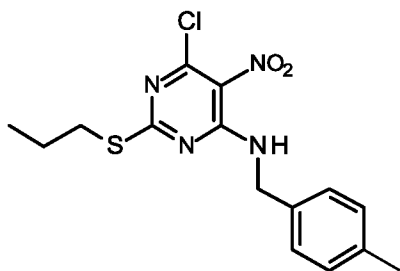
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 28h) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону. 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-хлор-3-метил-феніл]метил]-7Н-пурин-8-он (80 мг, приклад 28) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.37-7.33 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.97 (br. s., 2H), 4.92 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.65-1.61 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.6 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 395.

Приклад 29

10 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7Н-пурин-8-он

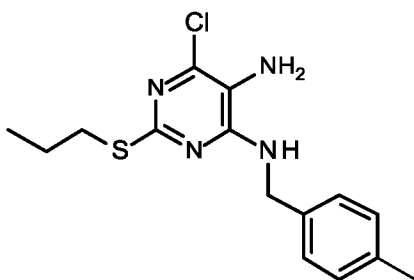
**29**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(пара-толілметил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**29a**

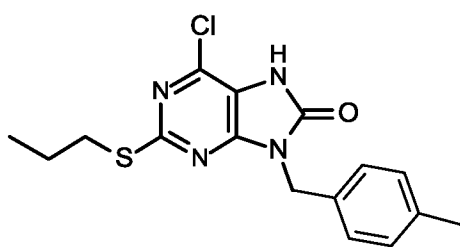
15 Сполуку 29a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання пара-толілметиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(пара-толілметил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (3,9 г, сполука 29a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**29b**

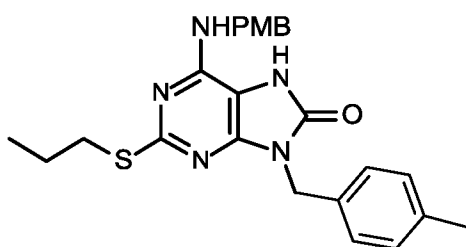
Сполуку 29b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(пара-толілметил-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 29a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-(пара-толілметил)-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (2,2 г, сполука 29b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 323.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**29c**

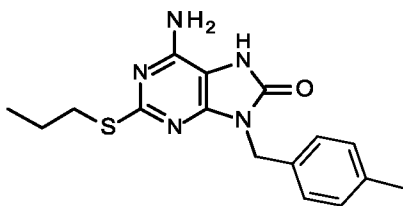
Сполуку 29c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 29b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,2 г, сполука 29c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 349.

Стадія 4: Одержання 9-[(пара-толілметил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**29d**

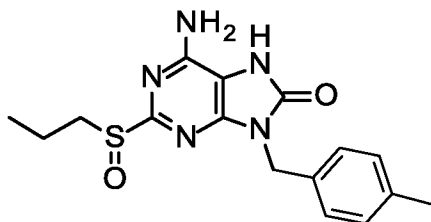
Сполуку 29d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4, в результаті використання 6-хлор-9-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 29c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-[(пара-Толілметил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,0 г, сполука 29d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфаніл-9-(пара-толілметил)-7Н-пурін-8-ону

**29e**

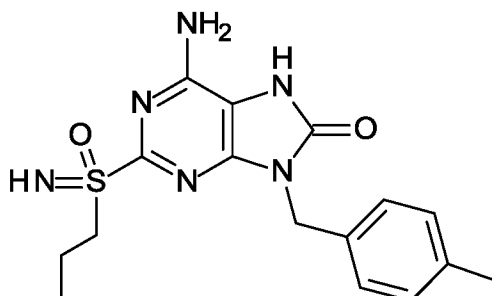
Сполуку 29e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(пара-толілметил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 29d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(пара-толілметил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-он (1,0 г, сполука 29e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 330.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[(пара-толілметил]-7H-пурин-8-ону

**29f**

Сполуку 29f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(пара-толілметил)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 29e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(пара-толілметил]-7H-пурин-8-он (220 мг, сполука 29f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 345.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7H-пурин-8-ону

**29**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(пара-толілметил)метил]-2-пропілсульфініл-7H-пурин-8-ону (сполука 29f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7H-пурин-8-ону. 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(пара-толілметил]-7H-пурин-8-он (127 мг, приклад 29) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.67 (br. s., 1H), 7.23 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 4.91 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.34-3.27 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.67-1.62 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 361.

В результаті розділення сполуки прикладу 29 хіральною ВЕРХ одержали приклад 29-А (швидка елюція, 50 мг) і приклад 29-В (повільна елюція, 49 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: 30 % ізопропанол (0,05 % ДЕА)/СО₂ на колонці ChiralPak AD-3).

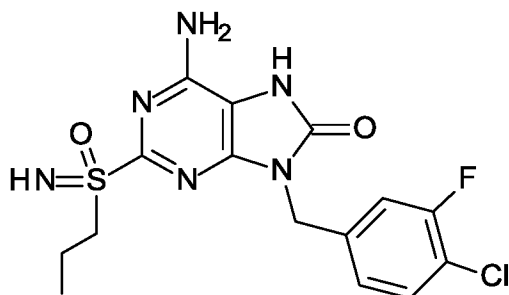
Приклад 29-А: ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.51 (s, 1 H), 7.22 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 7.12 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 7.00 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.35-3.31 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.70-1.58 (m, 2 H), 0.93 (t, J=7.40 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 361.

Приклад 29-В: ¹Н ЯМР: (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.54 (s, 1 H), 7.23 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 6.97 (s, 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.04 (s, 1 H), 3.34-3.30 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H),

1.72-1.57 (m, 2 H), 0.93 (t, J=7.40 Гц, 3H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 361.

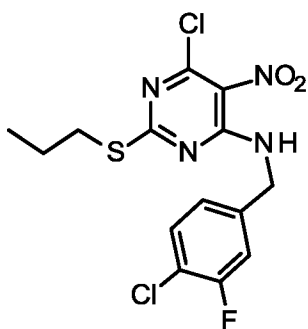
Приклад 30

6-Аміно-9-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



30

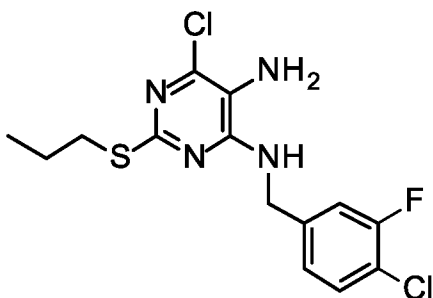
5 Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну



30a

10 Сполуку 30a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 4-хлор-3-фторфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. Одержали 6-хлор-N-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (6,2 г, сполука 30a). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 391.

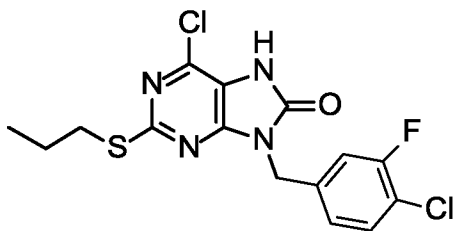
Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну



30b

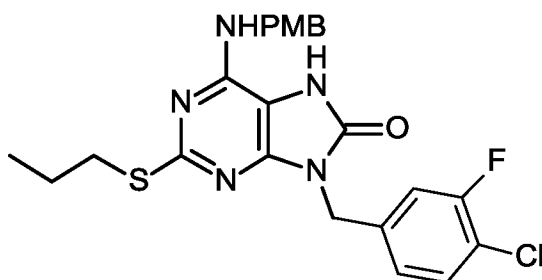
15 Сполуку 30b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 30a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4,7 г, сполука 30b) було одержано у вигляді коричневої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 361.

20 Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**30c**

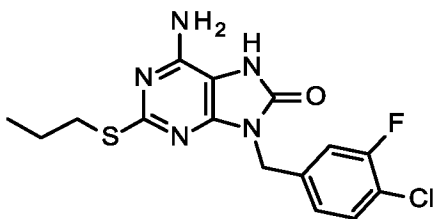
Сполуку 30c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 30b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (3,8 г, сполука 30c) було одержано у вигляді сірої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Стадія 4: Одержання 9-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**30d**

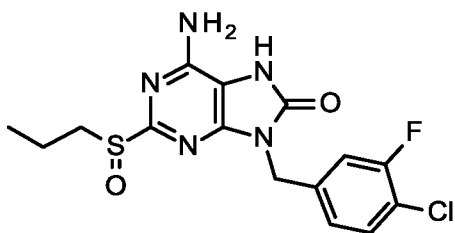
Сполуку 30d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 30c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 9-[(4-Хлор-3-фтор-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,3 г, сполука 30d) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 488.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**30e**

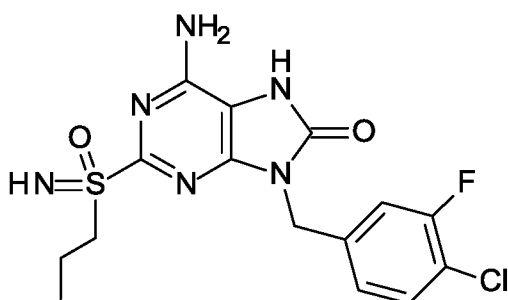
Сполуку 30e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 30d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,4 г, сполука 30e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфаніл-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-7Н-пурін-8-ону

**30f**

Сполуку 30f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 30e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфаніл-9-[[4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-7Н-пурин-8-он (300 мг, сполука 30f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 384.

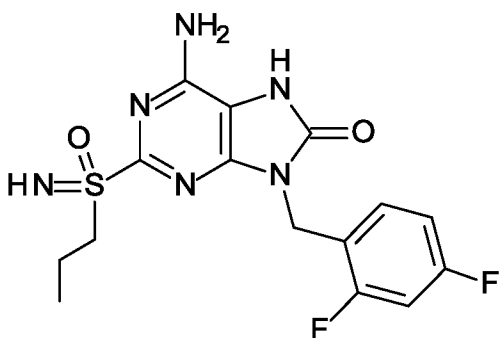
Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоіл)-9-[[4-хлор-3-фтор-феніл)метил]метил]-7Н-пурин-8-ону

**30**

10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[[4-хлор-3-фтор-феніл)метил] 2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 30f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (приклад 30). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоіл)-9-[[4-хлор-3-фтор-феніл)метил]-7Н-пурин-8-он (63 мг, приклад 30) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ млн⁻¹: 10.67 (br. s., 1H), 7.45-7.34 (m, 1H), 7.31-7.22 (m, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 7.00 (br. s., 2H), 4.99 (s, 2H), 3.98 (s, 1H), 3.31-3.26 (m, 2H), 1.72-1.50 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 399.

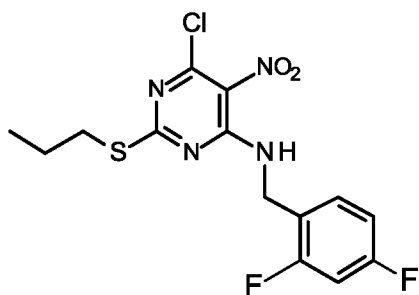
Приклад 31

6-Аміно-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурин-8-он

**31**

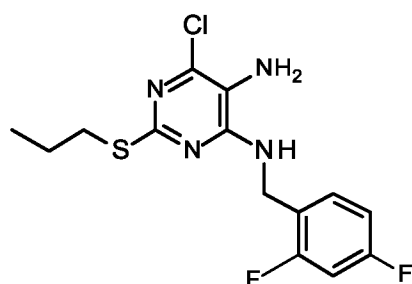
20

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**31a**

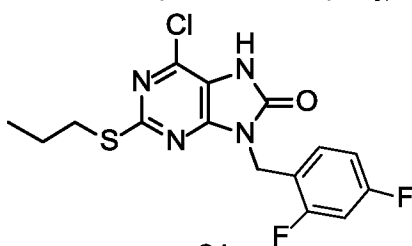
Сполуку 31a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (2,4-дифторфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (5,0 г, сполука 31a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 375.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**31b**

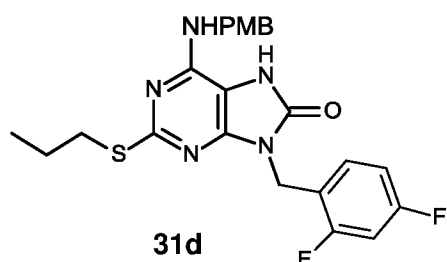
Сполуку 31b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 31a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4,0 г, сполука 31b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**31c**

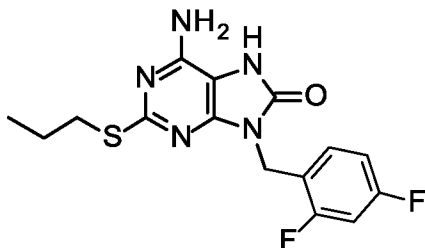
Сполуку 31c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 31b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (4,0 г, сполука 31c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 371.

Стадія 4: Одержання 9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**31d**

Сполуку 31d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 31с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15с). 9-[(2,4-Дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (2,9 г, сполука 31d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 472.

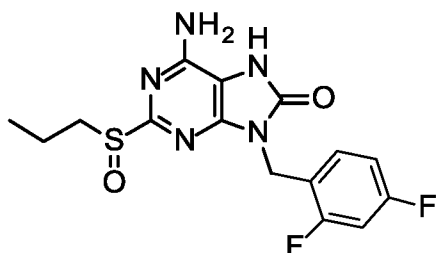
Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



31e

Сполуку 31e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 31d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,4 г, сполука 31e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 352.

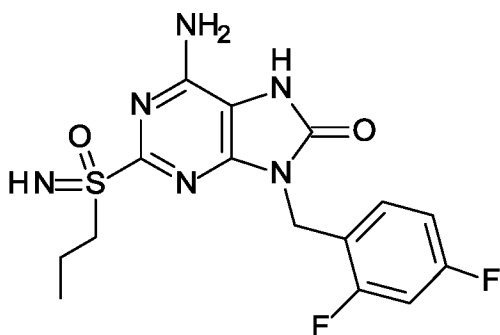
Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-пропілсульфініл-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону



31f

Сполуку 31f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 31e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-2-пропілсульфініл-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (290 мг, сполука 31f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону



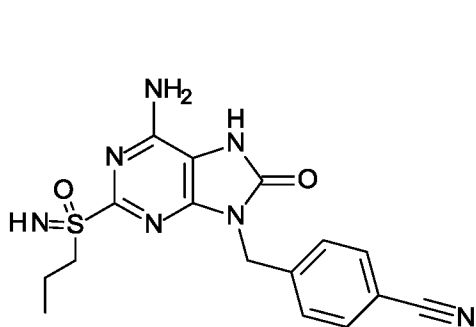
31

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 31f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (33 мг, сполука 31) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млі⁻¹: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H),

4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 383.

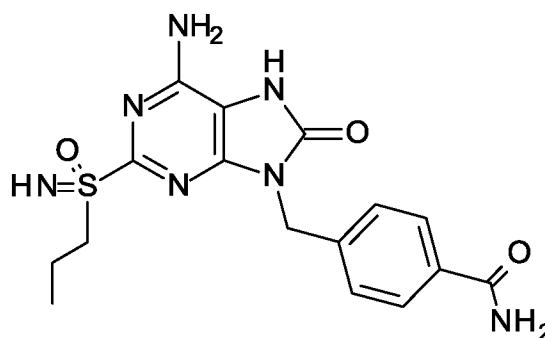
Приклад 32 і приклад 33

4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрил (сполука 32) і
5 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензамід (сполука 33)



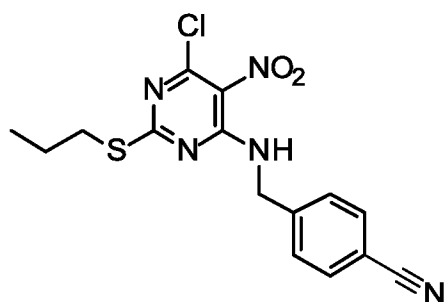
32

Стадія 1: Одержання
і)аміно]метил]бензонітрилу



33

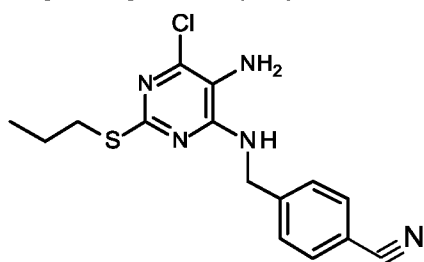
4-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензонітрилу



32a

10 Сполуку 32a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 4-(амінометил)бензонітрилу замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 4-[[6-Хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензонітрил (5,5 г, сполука 32a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 364.

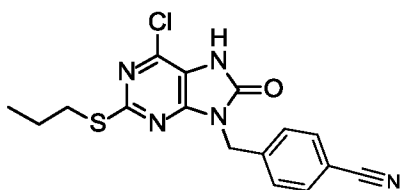
15 Стадія 2: Одержання 4-[[5-аміно-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензонітрилу



32b

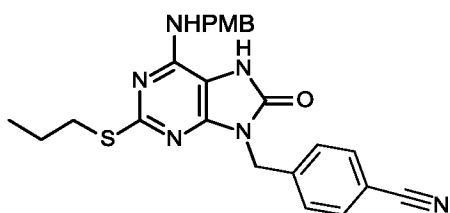
20 Сполуку 32b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 4-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензонітрилу (сполука 32a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 4-[[5-Аміно-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензонітрил (2,7 г, сполука 32b) було одержано у вигляді коричневого масла. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 334.

Стадія 3: Одержання 4-[[6-хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу

**32c**

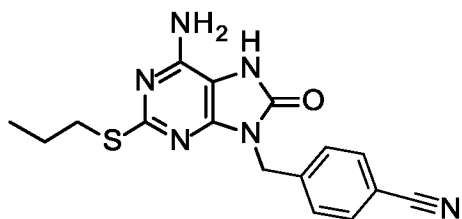
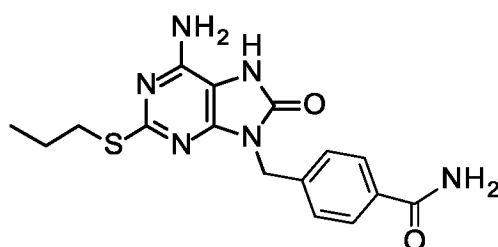
Сполуку 32c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 4-[[5-аміно-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензонітрилу (2,7 г, сполука 32b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 4-[[6-Хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрил (2,5 г, сполука 32c) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.14 (br. s., 1H), 7.82 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.51 (d, J=8.0 Гц, 2H), 5.06 (s, 2H), 3.01 (t, J=8.0 Гц, 2H), 1.68-1.53 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 360.

Стадія 4: Одержання 4-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу

**32d**

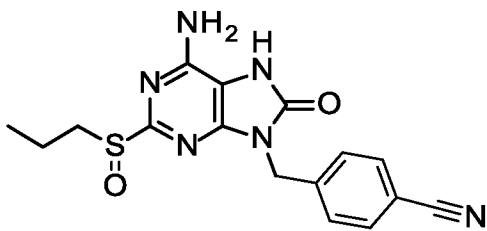
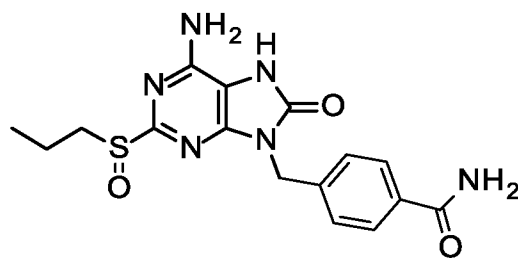
Сполуку 32d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 4-[[6-хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 4-[[6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрил (3,0 г, сполука 32d) було одержано у вигляді світло-червоної твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 461.

Стадія 5: Одержання 4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32e) і 4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензаміду (сполука 33a)

**32e****33a**

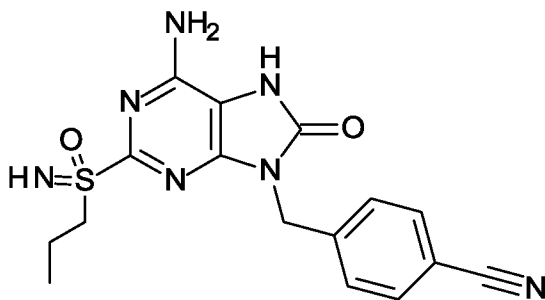
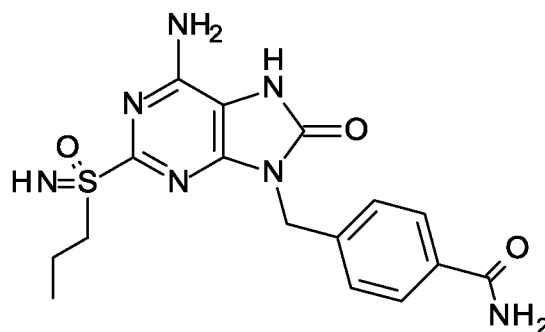
Сполуки 32e, 33a були одержані за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 4-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 4-[[6-Аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрил (сполука 32e) і 4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензамід (сполука 33a) були одержані у вигляді суміші (1,5 г).

Стадія 6: Одержання 4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32f) і 4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-9-іл)метил]бензаміду (сполука 33b)

**32f****33b**

Сполуки 32f, 33b були одержані за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання суміші 4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32e) і 4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензаміду (сполука 33a) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 4-[(6-Аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензонітрил (сполука 32f) і 4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензамід (250 мг, сполука 33b) були одержані у вигляді суміші білої твердої речовини.

Стадія 7: Одержання 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу (сполука 32) і 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензаміду (сполука 33)

**32****33**

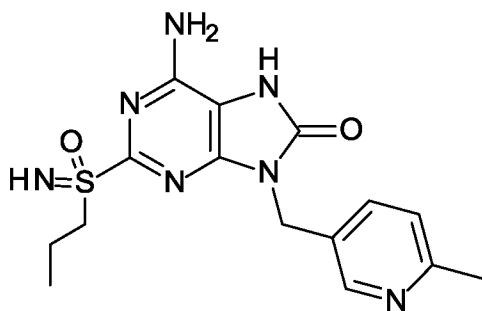
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання суміші 4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензонітрилу (сполука 32f) і 4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензаміду (сполука 33b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу (24,7 мг, приклад 32) і 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензаміду (18,8 мг, приклад 33).

Приклад 32: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.82 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.50 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.04 (br. s., 2H), 5.06 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.29-3.26 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 372.

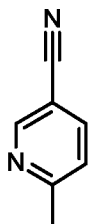
Приклад 33: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.73 (br. s., 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.02 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.31-3.27 (m, 2H), 1.68-1.56 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Приклад 34

6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

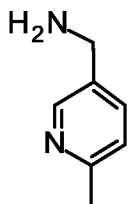
**34**

Стадія 1: Одержання 6-метилпіридин-3-карбонітрилу

**34a**

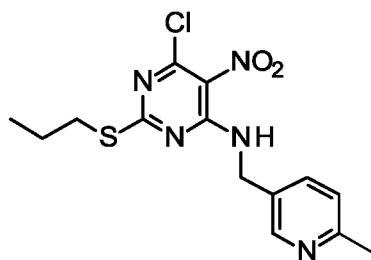
- 5 До суспензії 6-метилпіридин-3-карбонової кислоти (17,0 г, 125 ммоль) в толуолі (200 мл) додавали по краплях фосфорилтрихлорид (84,24 г, 708 ммоль). Після додавання реакційну суміш перемішували при 100 °С протягом 12 г. Суміш охолоджували до КТ і видаляли розчинник в вакуумі. Залишок суспендували в EtOAc (400 мл), підлюговували нас. NaHCO₃ (400 мл) і два рази екстрагували EtOAc (300 мл). Об'єднаний органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною
- 10 хроматографією на силікагелі з елюцією (ПЕ/EtOAc від 10/1 до 5/1) з одержанням 6-метилпіридин-3-карбонітрилу (10,5 г, сполука 34a) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 119.

Стадія 2: Одержання (6-метил-3-піридил)метиламіну

**34b**

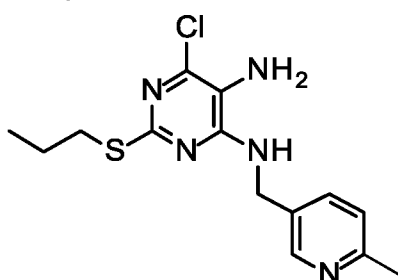
- 15 До розчину 6-метилпіридин-3-карбонітрилу (10,5 г, 25,7 ммоль) в MeOH (80 мл) і NH₃/MeOH (20 мл, 7 M) додавали Ni Ренея (2,0 г) в атмосфері N₂. Суспензію дегазували в вакуумі, і посуд знову наповнювали H₂. Суміш перемішували протягом 12 г при 40 °С в атмосфері H₂ (50 psi (344,74 КПа)). Реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат в вакуумі з одержанням
- 20 (6-метил-3-піридил)метиламіну (9,5 г, сполука 34b) у вигляді легкого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ млн⁻¹: 8.36 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.18 (d, J=8.0 Гц, 1H), 3.69 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 123.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-N-[(6-метил-3-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**34c**

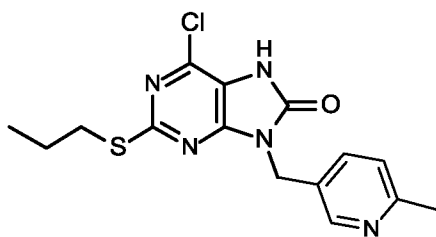
Сполуку 34c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (6-метил-3-піридил)метиламіну (сполука 34b) замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(6-метил-3-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (15,5 мг, сполука 34c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 354.

Стадія 4: Одержання 6-хлор-N-4-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**34d**

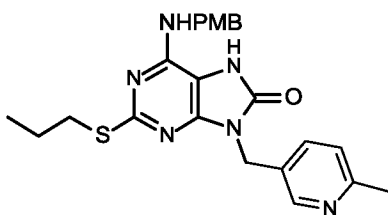
Сполуку 34d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(6-метил-3-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 34c) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N-4-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (10,9 г, сполука 34d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Стадія 5: Одержання 6-хлор-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**34e**

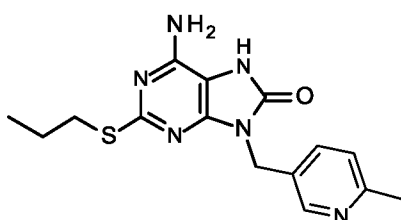
Сполуку 34e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N-4-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 34d) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (12,0 г, сполука 34e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Стадія 6: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**34f**

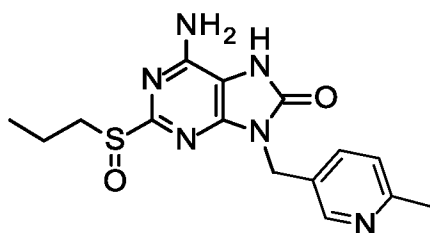
Сполуку 34f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 34e) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (15,0 г, сполука 34f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 451.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**34g**

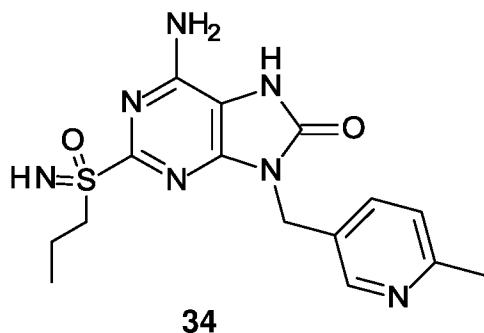
Сполуку 34g було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 34f) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (7,9 г, сполука 34g) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 331.

Стадія 8: Одержання 6-аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону

**34h**

Сполуку 34h було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 34g) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-он (300 мг, сполука 34h) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 347.

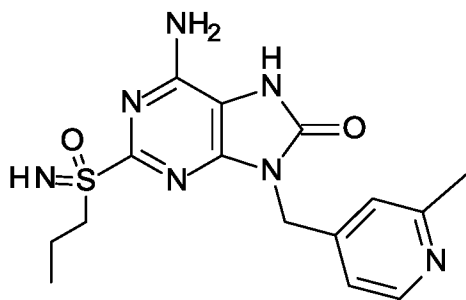
Стадія 9: Одержання 6-аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурин-8-ону



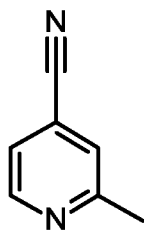
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 34h) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (13 мг, прикладом 34) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{млн}^{-1}}$: 8.47 (s, 1H), 7.63 (dd, $J=8.0$ Гц, 2.0 Гц, 1H), 7.21 (d, $J=8.0$ Гц, 1H), 7.07 (s, 2H), 4.95 (s, 2H), 4.06 (s, 1H), 3.32-3.29 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.71-1.57 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4$ Гц, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 363.

Приклад 35

6-Аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

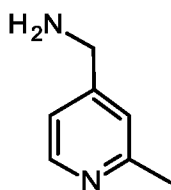


Стадія 1: Одержання 2-метилпіридин-4-карбонітрилу



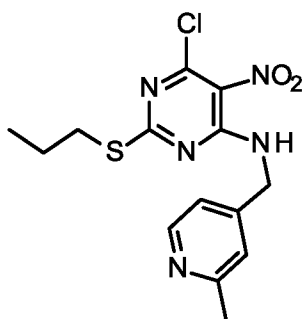
Суміш 2-хлорпіридин-4-карбонітрилу (30,0 г, 216.0 моль), AlMe_3 (11 мл, 220 ммоль, 2 М в толуолі) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,3 г, 2,0 ммоль) в діоксані (400 мл) нагрівали до 130 °С протягом 10 г в атмосфері N_2 . Суміш охолоджували до КТ, потім наливали в льодяну воду (1000 мл), екстрагували EtOAc . Об'єднаний органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з елюцією ПЕ/ EtOAc (2/1) з одержанням 2-метилпіридин-4-карбонітрилу (сполука 35a) у вигляді жовтих кристалів. (5,2 г). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) $\delta_{\text{млн}^{-1}}$: 8.68 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (d, $J=5.0$ Гц, 1H), 2.63 (s, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 119.

Стадія 2: Одержання (2-метил-4-піридил)метанаміну

**35b**

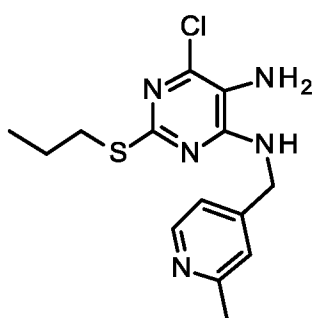
До розчину 2-метилпіридин-4-карбонітрилу (1,6 г, 13 ммоль, сполука 35а) в MeOH (30 мл) і NH₃/MeOH (20 мл, 7 M) додавали Ni Ренея (2,0 г) в атмосфері N₂. Суспензію дегазували в вакуумі, і посуд знову два рази наповнювали H₂. Суміш перемішували в атмосфері H₂ (50 psi (344,74 КПа)) при 40 °С протягом 12 г. Потім реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат в вакуумі з одержанням (2-метил-4-піридил)метанаміну ((1,6 г, сполука 35b) у вигляді коричневого масла. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹: 8.41 (J=5.0 Гц, 1H), 7.12-7.04 (m, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.54 (s, 3H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 123.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-N-[(2-метил-4-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**35c**

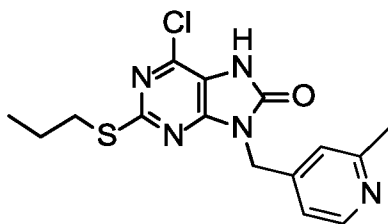
Сполуку 35с було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (2-метил-4-піридил)метиламіну (сполука 35b) замість (2-хлорфеніл)метанаміну. 6-Хлор-N-[(2-метил-4-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (4,3 г, сполука 35с) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 354.

Стадія 4: Одержання 6-хлор-N-4-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**35d**

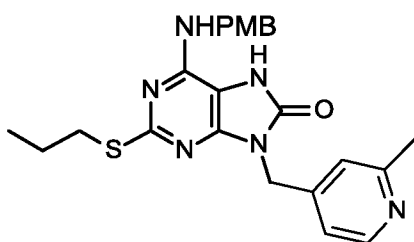
Сполуку 35d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(2-метил-4-піридил)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 35с) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15а). 6-Хлор-N-4-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (2,0 г, сполука 35d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Стадія 5: Одержання 6-хлор-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7H-пурин-8-ону

**35e**

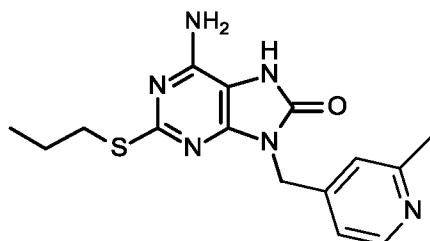
Сполуку 35e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 35d) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2,5 г, сполука 35e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Стадія 6: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**35f**

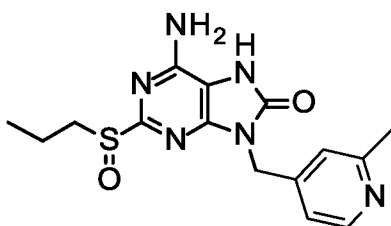
Сполуку 35f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 35e) замість 6-хлор-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (3,3 г, сполука 35f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**35g**

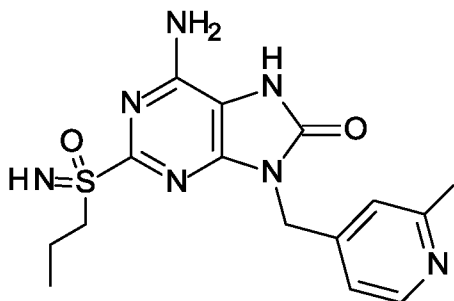
Сполуку 35g було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 35f) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15d). 6-Аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (сполука 35g) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 331.

Стадія 8: Одержання 6-аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**35h**

Сполуку 35h було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 35g) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (180 мг, сполука 35h) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 347.

Стадія 9: Одержання 6-аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

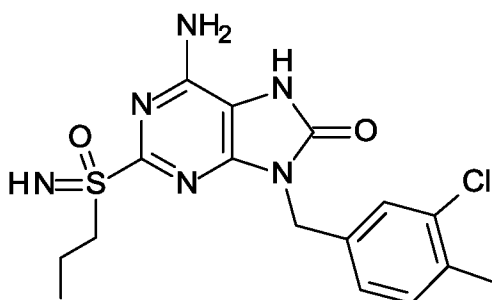


35

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(2-метил-4-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 35h) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (21 мг, прикладом 35) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.68 (br. s., 1H), 7.56 (t, J=8.0 Гц, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.24-7.14 (m, 1H), 7.01 (br. s., 2H), 4.98 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.71-1.52 (m, 2H), 0.90 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 362.

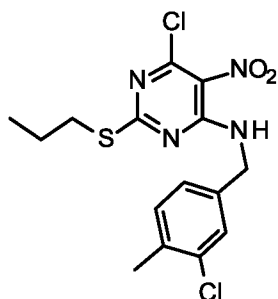
Приклад 36

6-Аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



36

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(2,4-дифторфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

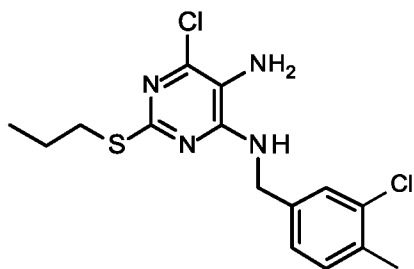


36a

Сполуку 36a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (3-хлор-4-метил-феніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (5,0 г, сполука 36a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

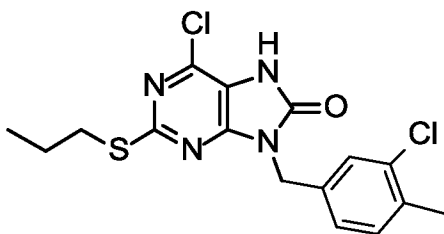
Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-

піримідин-4,5-діаміну

**36b**

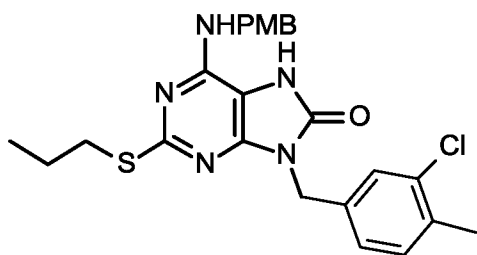
Сполуку 36b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 36a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4,0 г, сполука 36b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 357.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**36c**

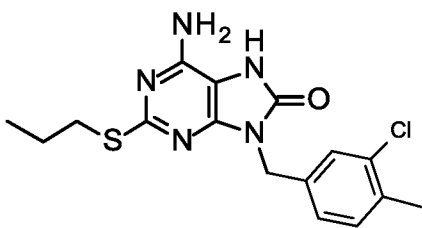
Сполуку 36c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 36b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (сполука 36c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 383.

Стадія 4: Одержання 9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**36d**

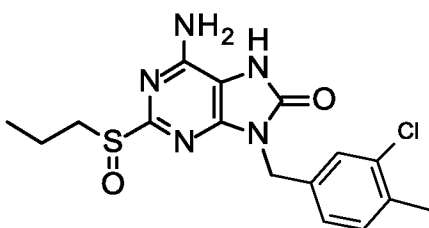
Сполуку 36d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 36c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15c). 9-[(3-Хлор-4-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (4,0 г, сполука 36d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 484.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**36e**

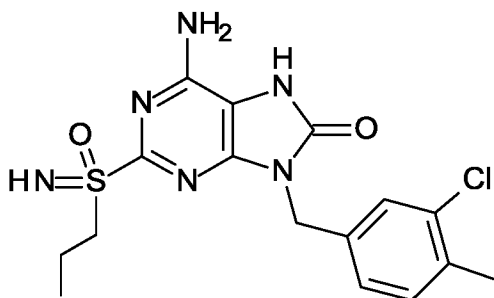
Сполуку 36e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 36d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону. 6-Аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (230 мг, сполука 36e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 364.

Стадія 6: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону

**36f**

Сполуку 36f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 36e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-он (155 мг, сполука 36f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 380.

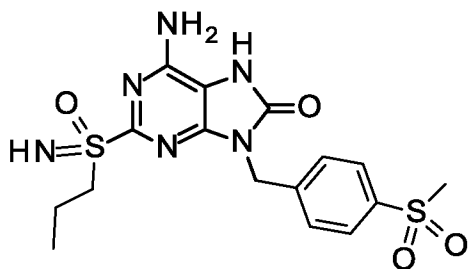
Стадія 7: Одержання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

**36**

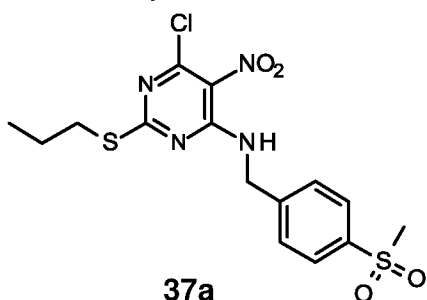
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 36f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-[(3-хлор-4-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (34 мг, приклад 36) було одержано у вигляді сірої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ_{млн⁻¹}: 7.39 (s, 1H), 7.31 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.20 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.03 (br. s., 2H), 4.93 (s, 2H), 4.02 (s, 1H), 3.30-3.27 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 395.

Приклад 37

6-Аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

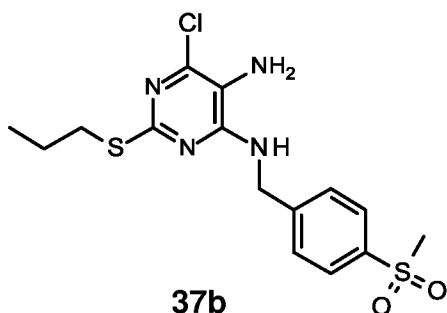
**37**

Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну

**37a**

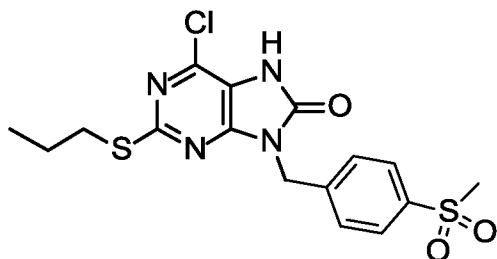
5 Сполуку 37a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-метилсульфонілфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (3,6 г, сполука 37a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 417.

10 Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**37b**

15 Сполуку 37b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 37a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (3,2 г, сполука 37b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 387.

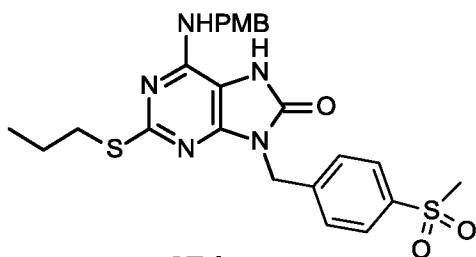
Стадія 3: Одержання 6-хлор-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**37c**

20 Сполуку 37c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 37b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-

діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (2,0 г, сполука 37c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 413.

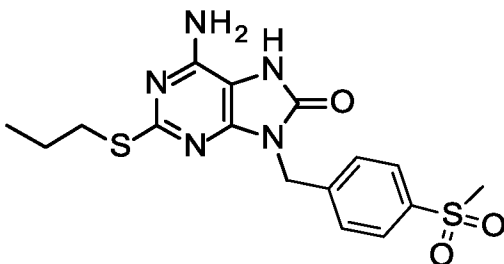
5 Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



37d

10 Сполуку 37d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 37c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (2,2 г, сполука 37d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 514.

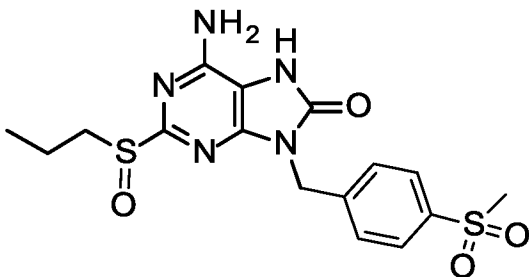
Стадія 5: Одержання 6-аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



37e

15 Сполуку 37e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 36d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону. 6-Аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,2 г, сполука 37e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 394.

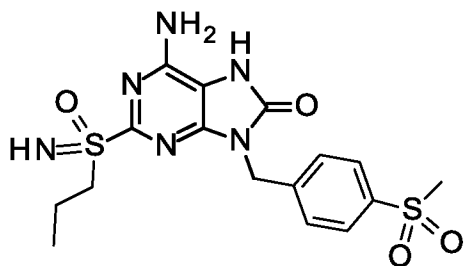
Стадія 6: Одержання 6-аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



37d

25 Сполуку 37d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 37e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 6-Аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (200 мг, сполука 37f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 410.

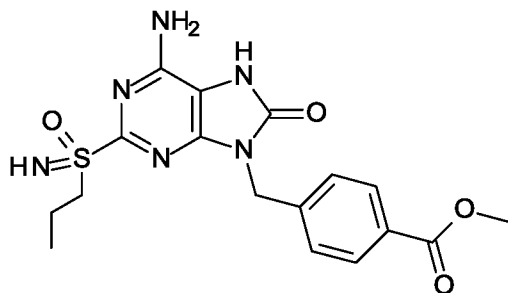
30 Стадія 7: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[(2,4-дифторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**37**

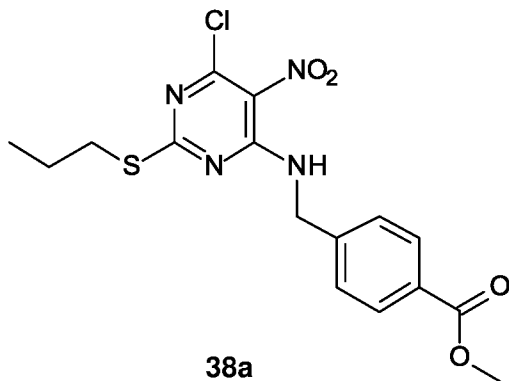
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 37f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-[(4-метилсульфонілфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (17 мг, прикладом 37) було одержано у вигляді сірої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.89 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.57 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.11 (br. s., 2H), 5.08 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.34-3.28 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 1.65-1.57 (m, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 425.

Приклад 38

Метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоат

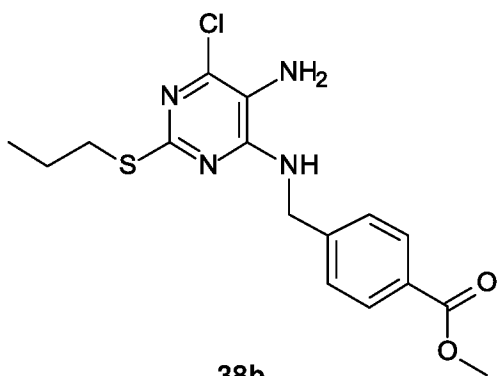
**38**

Стадія 1: Одержання метил-4-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензоату

**38a**

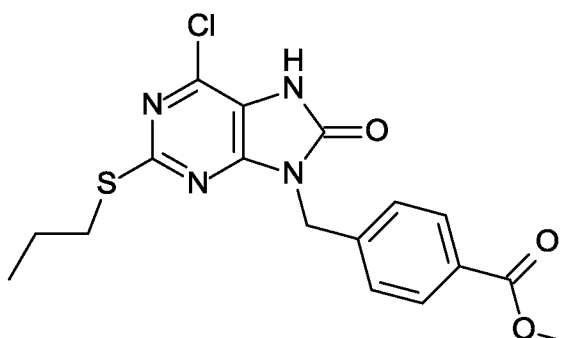
Сполуку 38a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання метил-4-(амінометил)бензоату замість (2-хлорфеніл)метиламіну. Метил-4-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензоат (сполука 38a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 397.

Стадія 2: Одержання метил-4-[[6-хлор-5-метил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл]аміно]метил]бензоату



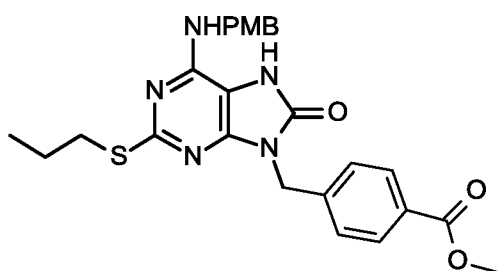
5 Сполуку 38b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання метил-4-[[6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензоату (сполука 38a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). Метил-4-[[6-хлор-5-метил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензоат (сполука 38b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Стадія 3: Одержання метил-4-[[6-хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату



10 Сполуку 38c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання метил-4-[[6-хлор-5-метил-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-іл)аміно]метил]бензоату (сполука 38b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). Метил-4-[[6-хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоат (сполука 38c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 39.

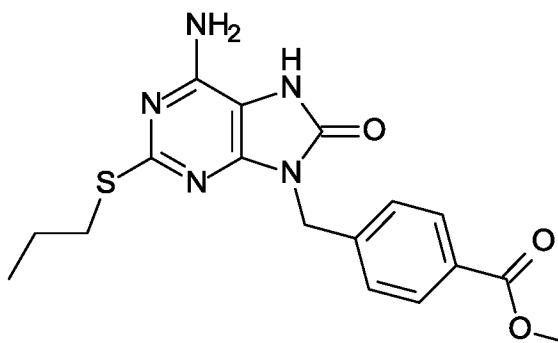
15 Стадія 4: Одержання метил-4-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату



20 Сполуку 38d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання метил-4-[[6-хлор-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату (сполука 38c) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15c). Метил-4-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоат (сполука 38d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 494.

25 Стадія 5: Одержання метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-

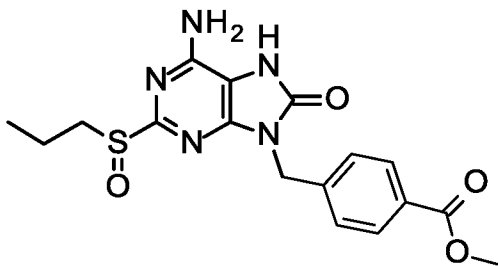
іл)метил]бензоату



38e

Сполуку 38e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 5 в результаті використання метил-4-[[6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоату (сполука 38d) замість 9-[(2-хлорфеніл)метил]-6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15d). Метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоат (сполука 38e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 374.

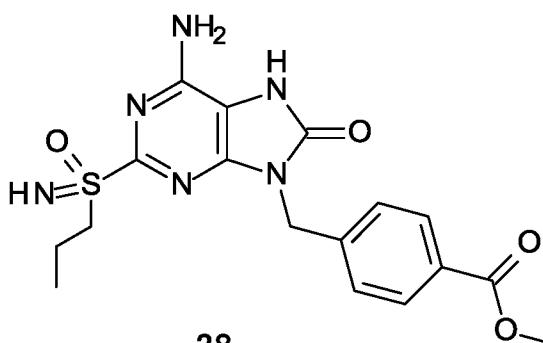
Стадія 6: Одержання метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату



38f

Сполуку 38f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату (сполука 38e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). Метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоат (сполука 38f) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Стадія 7: Одержання метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату



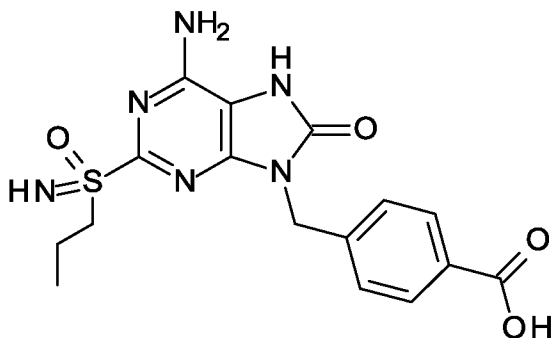
38

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоату (сполука 38f) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону. Метил-4-[(6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл)метил]бензоат (127 мг, приклад 38) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 10.75 (br. s., 1H), 7.92 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.45 (d, J=8.0 Гц, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 5.05 (s, 2H), 4.00 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.64-1.56 (m, 2H), 0.88 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост.

(IEP⁺) [(M+H)⁺]: 405.

Приклад 39

4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойна кислота

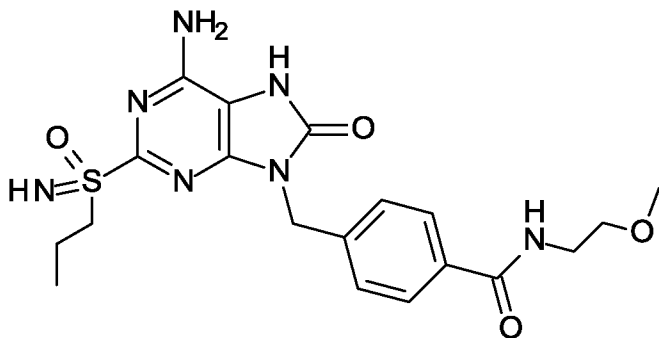


39

5 До розчину метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоату (70 мг, сполука 38) в ТГФ/МеОН (2/1, об./об., 3 мл) додавали водний розчин LiОН (0,34 мл, 0,34 ммоль, 1М) і перемішували суміш при 25 °С протягом 3 г. Потім реакційну суміш підкислювали додаванням 1 н. НСІ. Утворену тверду речовину збирали фільтруванням і очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойної кислоти (38 мг, приклад 39). ¹Н ЯМР (400 МГц ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.76 (br. s., 1H), 7.89 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.41 (d, J=8.0 Гц, 2H), 7.03 (br. s., 2H), 5.04 (s, 2H), 4.05 (s, 1H), 3.32-3.27 (m, 2H), 1.63-1.55 (m, 2H), 0.88 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 391.

Приклад 40

4-[[6-Аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]-N-(2-метоксіетил)бензамід

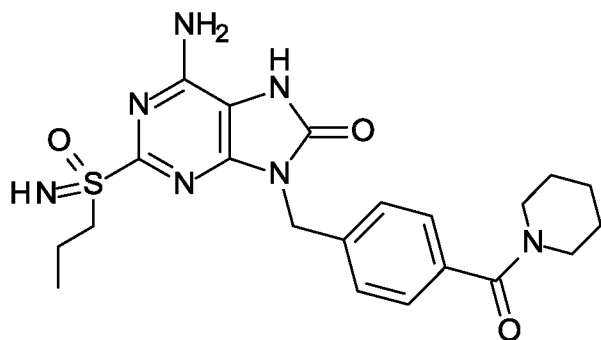


40

15 До розчину 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойної кислоти (100 мг, сполука 39), НАТУ (146 мг, 0,38 ммоль) і безводного DIPEA (89 мкл, 0,51 ммоль) в безводному ДМФ (5 мл) додавали 2-метоксіетанамін (44 мкл, 0,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кт протягом ночі, а потім випарювали в вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]-N-(2-метоксіетил)бензаміду (18 мг, приклад 40) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.59 (s, 1H), 8.44-8.61 (m, 1H), 7.80 (d, J=7.50 Гц, 2H), 7.40 (d, J=7.49 Гц, 2H), 6.98 (br. s., 2H), 5.01 (s, 2H), 4.04 (br. s., 1H), 3.38-3.44 (m, 4H), 3.29-3.30 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 1.58-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.53 Гц, 3H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 448

Приклад 41

6-Аміно-9-[[4-(піперидин-1-карбоніл)феніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

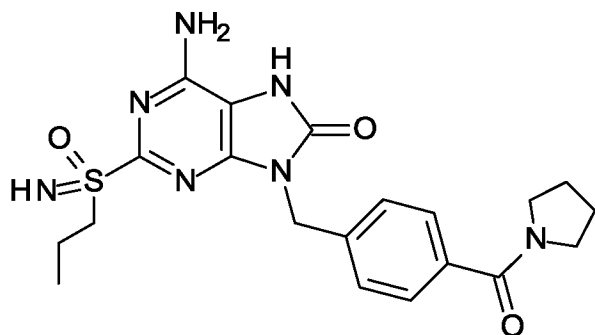


41

5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 40 в результаті використання піперидину замість 2-метоксіетанаміну. 6-Аміно-9-[[4-(піперидин-1-карбоніл)феніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (6,5 мг, приклад 41) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.80 (s, 1H), 7.31-7.39 (m, 4H), 7.04 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.55 (br. s., 2H), 3.26-3.39 (m, 4H), 1.43-1.68 (m, 8H), 0.93 (t, J=7.40 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 458.

Приклад 42

6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(піролідин-1-карбоніл)феніл]метил]-7Н-пурін-8-он

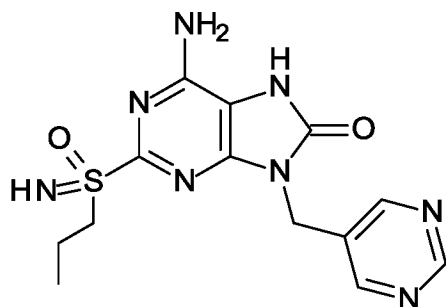


42

10 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 40 в результаті використання піролідину замість 2-метоксіетанаміну. 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(піролідин-1-карбоніл)феніл]метил]-7Н-пурін-8-он (8,0 мг, приклад 42) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$: 10.60 (s, 1H), 7.48 (d, J=7.31 Гц, 2H), 7.37 (d, J=8.03 Гц, 2H), 6.99 (br. s., 2H), 5.00 (s, 2H), 4.10 (s, 1H), 3.40-3.46 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 4H), 1.62-1.67 (m, 4H), 1.62-1.67 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.40 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 444

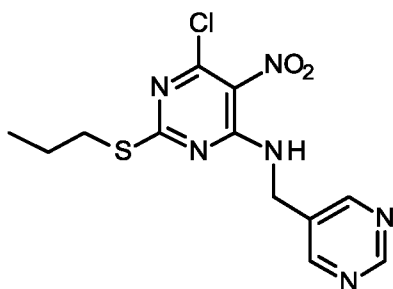
Приклад 43

6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурін-8-он



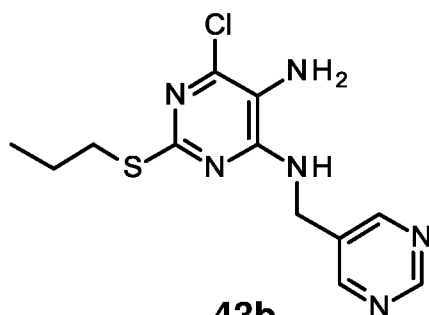
43

20 Стадія 1: Одержання 6-хлор-5-нітро-2-пропілсульфаніл-N-(піримідин-5-ілметил)піримідин-4-аміну

**43a**

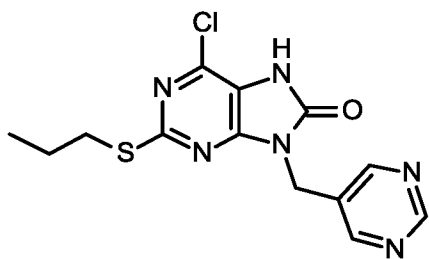
5 Сполуку 43a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання 4,6-дихлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідину замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-N-(піримідин-5-ілметил)-піримідин-4-амін (4,0 г, сполука 43a) було одержано у вигляді світло-жовтого масла. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 341.

Стадія 2: Одержання 6-хлор-2-пропілсульфаніл-N4-(піримідин-5-ілметил)піримідин-4,5-діаміну

**43b**

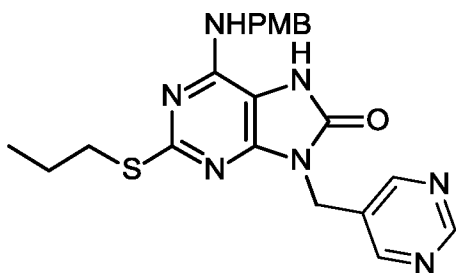
10 Сполуку 43b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)-N-(піримідин-5-ілметил)піримідин-4-аміну (сполука 43a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-2-пропілсульфаніл-N4-(піримідин-5-ілметил)піримідин-4,5-діамін (1,0 г, сполука 43b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 311.

Стадія 3: Одержання 6-хлор-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону

**43c**

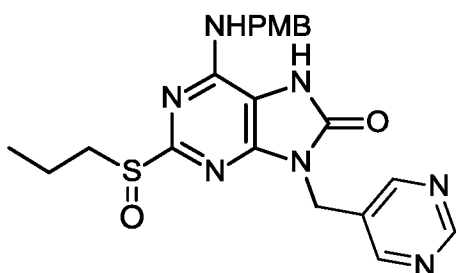
15 Сполуку 43c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-2-пропілсульфаніл-N4-(піримідин-5-ілметил)піримідин-4,5-діаміну (сполука 43b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-он (0,5 г, сполука 43c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 337.

20 Стадія 4: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону

**43d**

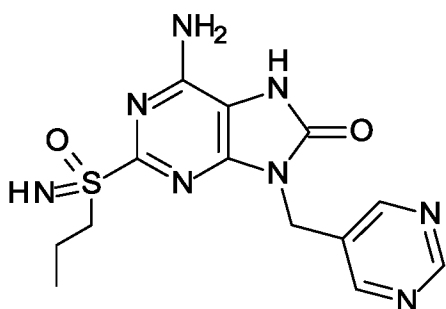
Сполуку 43d було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 43с) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15с). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-он (300 мг, сполука 43d) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 438.

Стадія 5: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону

**43e**

Сполуку 43e було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 43d) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15е). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-он (280 мг, сполука 43e) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 454.

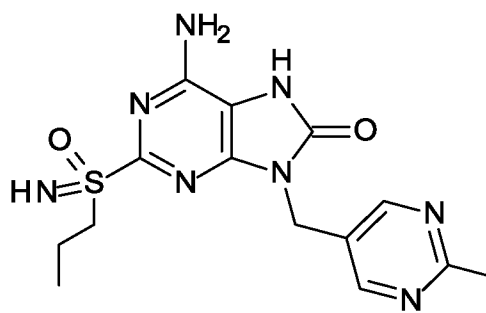
Стадія 6: Одержання 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону

**43**

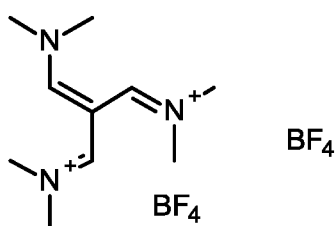
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону (сполука 43e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-он (70 мг, приклад 43) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 9.13 (s, 1 H), 8.83 (s, 2 H), 7.07 (br. s., 2 H), 5.04 (s, 2 H), 4.08 (s, 1 H), 3.27-3.34 (m, 2 H), 1.50-1.69 (m, 2 H), 0.92 (t, J=7.2 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 349.

Приклад 44

6-Аміно-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

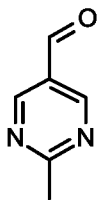
**44**

Стадія 1: Одержання N, N'-[2-[1-(диметиламіно)метиліден]пропан-1,3-диіліден]біс(N-метилметанаміній) біс(тетрафторборат)

**44a**

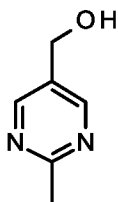
- 5 До охолодженого ДМФ (400 мл) в круглодонній колбі додавали POCl₃ (165,5 г) при -10 °С. Реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3 г. До цієї реакційної суміші додавали 2-бромощову кислоту (50 г, 360 ммоль) при 0 °С. Одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом 16 г, потім ДМФ видаляли в вакуумі. Темно-червоний залишок охолоджували до кімнатної температури і додавали до залишку тетрафторборат натрію (100 г, 911 ммоль). Після охолодження реакційної суміші в льодяній бані одержали N, N'-[2-[1-(диметиламіно)метиліден]пропан-1,3-диіліден]біс(N-метилметанаміній) біс(тетрафторборат) (120 г, сполука 44a) шляхом фільтрування у вигляді коричневої твердої речовини і використовували в наступній стадії без очищення.

Стадія 2: Одержання 2-метилпіримідин-5-карбальдегід

**44b**

- 15 До суміші N, N'-[2-[1-(диметиламіно)метиліден]пропан-1,3-диіліден]біс(N-метилметанаміній) біс(тетрафторборат) (70 г, 196 ммоль, сполука 44a) і ацетамідину HCl (37 г, 392 ммоль) в MeCN/H₂O (400 мл, об./об.=1/1) додавали NaOH (120 г, 3,0 ммоль) при 15 °С, і одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 16 г. Реакційну суміш нейтралізували до pH 6–7 AcOH, три рази екстрагували етилацетатом (100 мл). Відділений органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з одержанням 2-метилпіримідин-5-карбальдегід (10 г, сполука 44b) у вигляді жовтої твердої речовини.

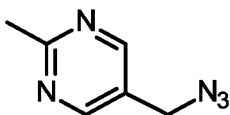
Стадія 3: Одержання (2-метилпіримідин-5-іл)метанолу

**44c**

25

До суміші 2-метилпіримідин-5-карбальдегіду (8 г, 66 ммоль, сполука 44b) в MeOH (100 мл) додавали NaBH₄ (7,5 г, 197 ммоль) при 0 °С, і одержану в результаті реакційну суміш перемішували при 15 °С протягом 3 г. Потім реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (30 мл), три рази екстрагували етилацетатом (20 мл). Відділений органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з одержанням (2-метилпіримідин-5-іл)метанолу (10 г, сполука 44c) у вигляді білої твердої речовини.

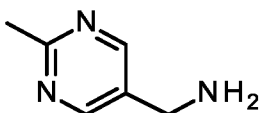
Стадія 4: Одержання 5-(азидометил)-2-метилпіримідину



44d

До суміші (2-метилпіримідин-5-іл)метанолу (4,1 г, 33 ммоль, сполука 44c) в суміші CHCl₃ (40 мл) і толуолу (40 мл) додавали DPPA (27 г, 83 ммоль) і DBU (25 г, 164 ммоль) при 0 °С і перемішували при 15 °С протягом 16 г. Реакційну суміш розбавляли ДХМ (100 мл) і промивали водою (50 мл). Відділений органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колоночною хроматографією з одержанням неочищеного 5-(азидометил)-2-метилпіримідину (2,8 г, сполука 44d) у вигляді легкого масла.

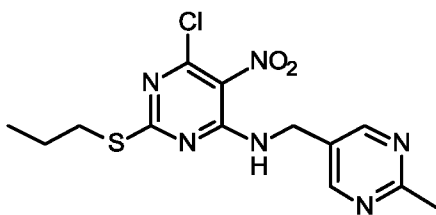
Стадія 5: Одержання (2-метилпіримідин-5-іл)метанаміну



44e

Суміш 5-(азидометил)-2-метилпіримідину (2,8 г, 18,8 ммоль, сполука 44d) і Pd/C (500 мг) в MeOH (100 мл) перемішували в атмосфері H₂ при тиску 1 атм. при 15 °С протягом 1 години. Потім реакційну суміш фільтрували і концентрували фільтрат в вакуумі з одержанням (2-метилпіримідин-5-іл)метанаміну (1,8 г, 78 % сполука 44e) у вигляді білої твердої речовини.

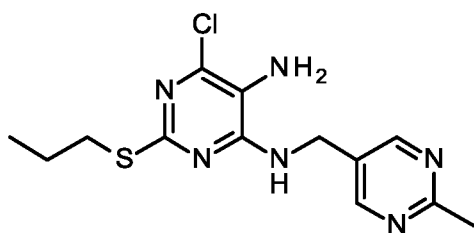
Стадія 6: 6-Хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін



44f

Сполуку 44f було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (2-метилпіримідин-5-іл)метанаміну (сполука 44e) замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (2,8 г, сполука 44f) було одержано у вигляді світло-жовтого масла. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 355.

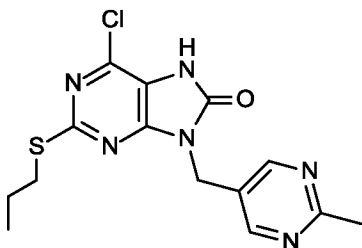
Стадія 7: Одержання 6-хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну



44g

Сполуку 44g було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання 6-хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 44f) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (2,1 г, сполука 44g) було одержано і використано в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 325.

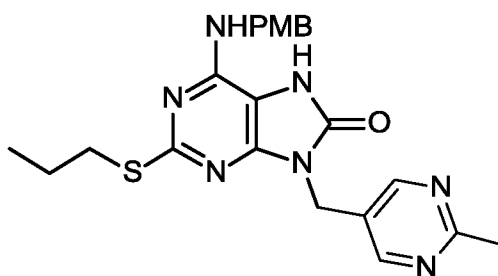
Стадія 8: Одержання 6-хлор-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



44h

Сполуку 44h було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 44g) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,8 г, сполука 44h) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 351.

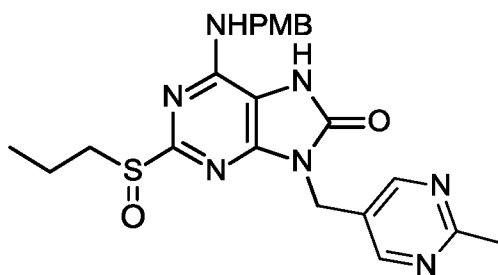
Стадія 9: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



44i

Сполуку 44i було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 44h) замість 6-хлор-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15c). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурін-8-он (500 мг, сполука 44i) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 452.

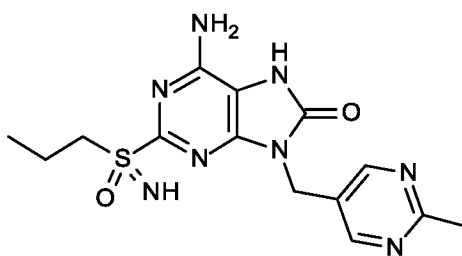
Стадія 10: Одержання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



44j

Сполуку 44j було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-2-пропілсульфаніл-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурін-8-ону (сполука 43i) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15e). 6-[(4-Метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (420 мг, сполука 44j) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 468.

Стадія 11: Одержання 6-аміно-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

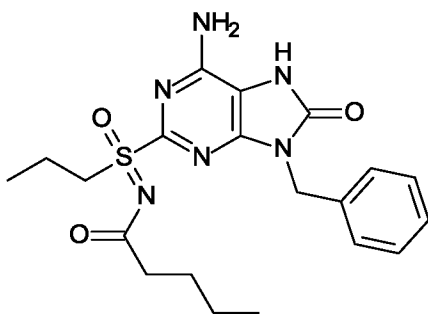


44

5 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-[(4-метоксифеніл)метиламіно]-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 44j) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 6-Аміно-9-[(2-метилпіримідин-5-іл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (16,5 мг, приклад 44) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 8.71 (s, 2 H), 6.98 (s, 2 H), 4.99 (s, 2 H), 4.10 (s, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 2.59 (s, 3 H), 1.65-1.62 (m, 2H), 0.95-0.91 (t, J=7.2 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 363.

Приклад 46

N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]пентанамід

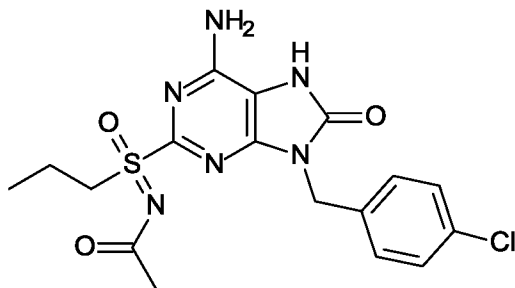


46

15 До розчину 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (70 мг, 0,21 ммоль, сполука 4) в піридині (2 мл) додавали ангідрид валеріанової кислоти (41 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 6 г. Після завершення реакції розчинник видаляли у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]пентанаміду (13,7 мг, приклад 46). ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.29-7.32 (m, 5H), 7.19 (br. s., 2H), 4.90 (m, 2H), 3.48-3.50 (m, 2H), 2.17 (t, J=7.2Hz, 2H), 1.50-1.70 (m, 2H), 1.39-1.47 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.40Hz, 3H), 0.80 (t, J=7.39 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 431.

Приклад 47

25 N-[(6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід



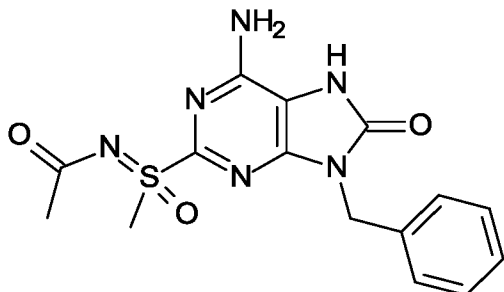
47

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 46 в результаті використання оцтового ангідриду і 6-аміно-9-(4-хлорбензилметил)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (сполука 9) замість ангідриду валеріанової кислоти і 6-аміно-9-бензил-2-

(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурин-8-ону (приклад 4). N-[[6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід (2 мг, приклад 47) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.31-7.40 (m, 4H), 7.29 (br. s., 2H), 4.95 (s, 2H), 3.42-3.57 (m, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.61-1.76 (m, 1H), 1.47-1.59 (m, 1H), 0.89 (t, J=7.40 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 423.

Приклад 48

N-[[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-метил-оксо-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід

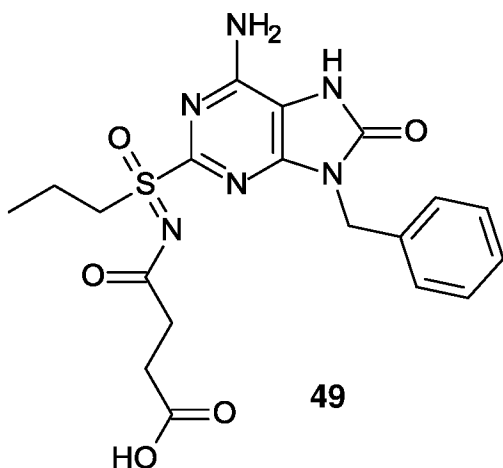


48

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 46 в результаті використання оцтового ангїдриду замість ангїдриду валеріанової кислоти. N-[[6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-метил-оксо-λ⁴-сульфаніліден]ацетамід (44 мг, приклад 48) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.80 (br. s., 1H), 7.26-7.36 (m, 5H), 7.18 (br. s., 2H), 4.96 (s, 2H), 3.39 (s, 3H), 1.91 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Приклад 49

4-[[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутанова кислота



49

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 46 в результаті використання ангїдриду янтарної кислоти замість ангїдриду валеріанової кислоти. 4-[[[6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-бутанова кислота (500 мг, приклад 49) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.31-7.41 (m, 5H), 7.21 (br. s., 2H), 4.88-5.00 (m, 2H), 3.40-3.64 (m, 2H), 2.41-2.46 (m, 2H), 2.30-2.36 (m, 2H), 1.56-1.66 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.4 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 481.

В результаті розділення сполуки прикладу 49 хіральною ВЕРХ одержали приклад 49-А (швидка елюція, 105 мг) і приклад 49-В (повільна елюція, 106,1 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА)/CO₂ на колонці ChiralPak IC-3).

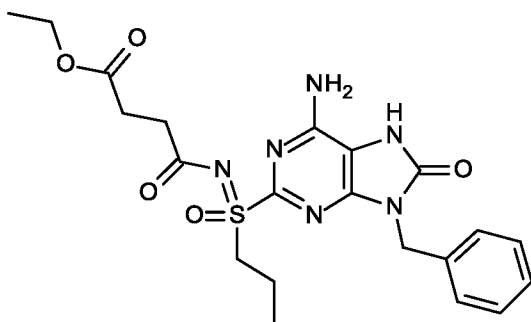
Приклад 49-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.40 (m, 2H), 7.27-7.30 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.44-3.55 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.32 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.91 (t, J=7.8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 481

Приклад 49-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.46 (s, 2H), 7.26-7.32 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.48-3.53 (m, 2H), 2.42-2.45 (m, 2H), 2.28-2.31 (m, 2H), 1.55-1.69 (m, 2H), 0.87-0.90 (t, J=7.8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 481

Приклад 50

Етил-4-[[6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл]-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-

бутаноат



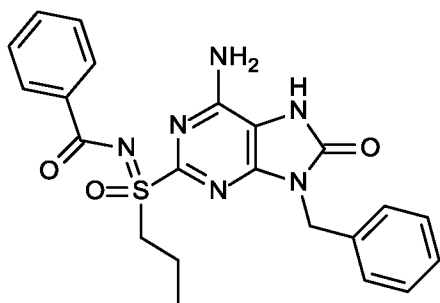
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 46 в результаті використання етил-4-хлор-4-оксо-бутаноату замість ангідриду валеріанової кислоти. N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід (30 мг, приклад 50) було одержано у вигляді білої твердої речовини.

В результаті розділення сполуки прикладу 50 хіральною ВЕРХ одержали приклад 50-А (швидка елюція, 11 мг) і приклад 50-В (повільна елюція, 12 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА)/CO₂ на колонці ChiralPak OD-3)

Приклад 50-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.90 (t, J=7.6 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Приклад 50-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.28-7.35 (m, 5H), 7.22 (br. s., 2H), 4.94 (s, 2H), 3.98-4.03 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 2H), 2.33-2.40 (m, 4H), 1.55-1.69 (m, 2H), 1.14 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.90 (t, J=7.6 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Приклад 51

N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 46 в результаті використання бензоїлбензоату замість ангідриду валеріанової кислоти. N-[(6-Аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурін-2-іл)-оксо-пропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензамід (220 мг, приклад 51) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.77 (br.s., 1H), 8.08-7.89 (m, 2H), 7.61-7.41 (m, 3H), 7.31-7.07 (m, 7H), 4.88 (d, J=3.8 Гц, 2H), 3.72-3.56 (m, 2H), 1.84-1.61 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 451.

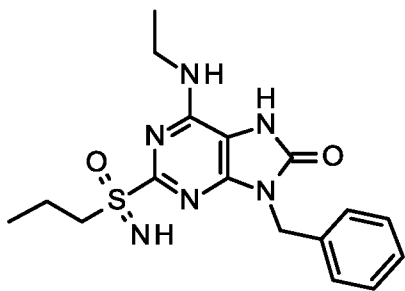
В результаті розділення сполуки прикладу 51 хіральною ВЕРХ одержали приклад 51-А (швидка елюція, 50 мг) і приклад 51-В (повільна елюція, 50,5 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА)/CO₂ на колонці ChiralPak OD-3S)

Приклад 51-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.77 (br. s., 1H), 7.89-8.08 (m, 2H), 7.41-7.61 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, J=3.8 Гц, 2H), 3.56-3.72 (m, 2H), 1.61-1.84 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 451.

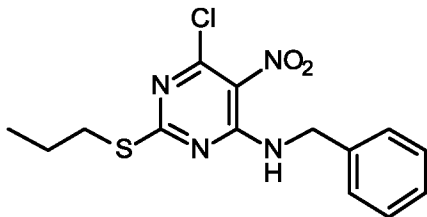
Приклад 51-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.78 (br. s., 1H), 7.94-8.05 (m, 2H), 7.42-7.62 (m, 3H), 7.07-7.31 (m, 7H), 4.88 (d, J=3.8 Гц, 2H), 3.60-3.73 (m, 2H), 1.61-1.90 (m, 2H), 0.97 (t, J=7.8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 451.

Приклад 52

9-Бензил-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он

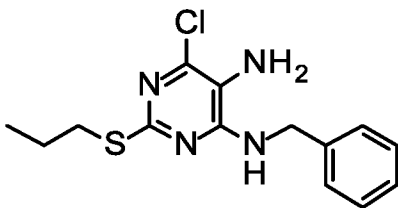
**52**

Стадія 1: Одержання N-бензил-6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин-4-аміну

**52a**

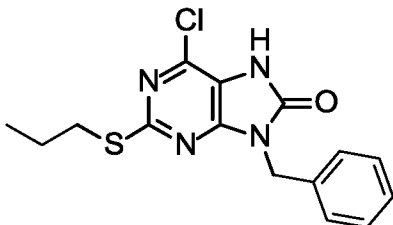
5 Сполуку 52a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання бензіламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. N-Бензил-6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин-4-амін (35 г, сполука 52a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 339.

Стадія 2: Одержання N4-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну

**52b**

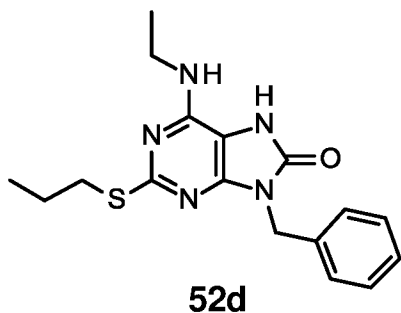
10 Сполуку 52b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання N-бензил-6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин-4-аміну (сполука 52a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). N4-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (28,0 г, сполука 52b) було одержано у вигляді коричневої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 309.

15 Стадія 3: Одержання 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**52c**

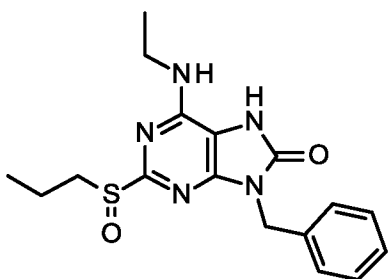
20 Сполуку 52c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання N4-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 52b) замість 6-хлор-N-4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 9-Бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (24,0 г, сполука 52c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 335.

Стадія 4: Одержання 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



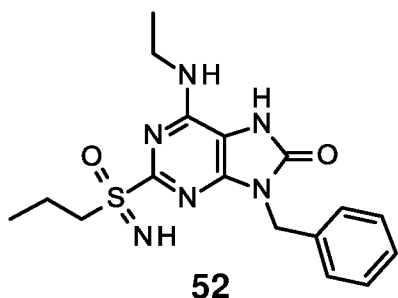
До розчину 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (2,3 г, 6,9 ммоль, сполука 52с) в n-BuOH (8 мл) додавали EtNH₂·HCl (1,7 г, 20,6 ммоль) і N-етил-N-ізопропілпропан-2-амін (5,4 г, 41,4 ммоль). Реакційну посудину герметично закривали і нагрівали в мікрохвильовій печі при 130 °С протягом 2 г. Розчинник видаляли в вакуумі. Залишок суспендували в EtOAc (20 мл), промивали два рази водою (15 мл) і соляним розчином (30 мл). Відділений органічний шар висушували над безводним сульфатом натрію і концентрували у вакуумі з одержанням 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (1,2 г, сполука 52d) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 344

Стадія 5: Одержання 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону



До розчину 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (682 мг, 2,0 ммоль, сполука 51d) в ТГФ (8 мл) додавали m-CPBA (415 мг, 2,4 ммоль) в ТГФ (2 мл) при 0 °С в атмосфері N₂. Після додавання суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хв до утворення прозорого розчину. Реакційну суміш гасили додаванням насиченого розчину Na₂SO₃ (5 мл), два рази екстрагували i-PrOH/ДХМ (20 мл, об./об.=1/3). Відділений органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували з одержанням 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (580 мг, сполука 52e) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 360.

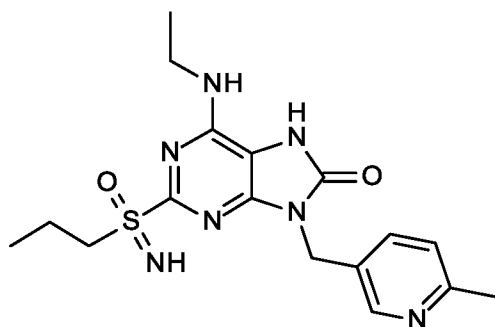
Стадія 6: Одержання 9-бензил-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону



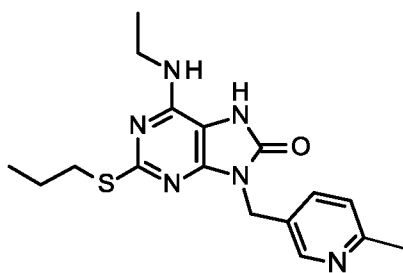
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (280 мг, сполука 52e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону (сполука 15f). 9-Бензил-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он (94 мг, приклад 52) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 10.65 (s, 1H), 7.50-7.22 (m, 5H), 7.14-6.97 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.58-3.44 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.78-1.54 (m, 2H), 1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 375.

Приклад 53

6-(Етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



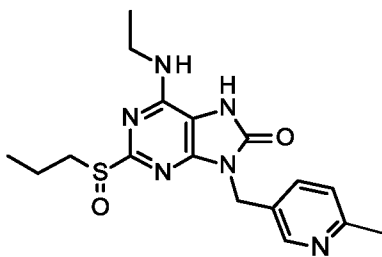
Стадія 1: Одержання 6-(етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



53a

5 Сполуку 53a було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 34e) замість 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 52c). 6-(Етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (810 мг, сполука 53a) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 359.

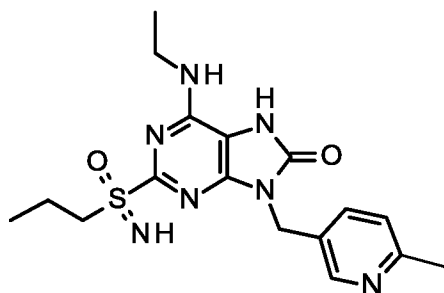
10 Стадія 2: Одержання 6-(етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону



53b

15 Сполуку 53b було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 5 в результаті використання 6-хлор-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 53a) замість 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 52d). 6-(Етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (380 мг, сполука 53b) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 375.

Стадія 3: Одержання 6-(етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурін-8-ону

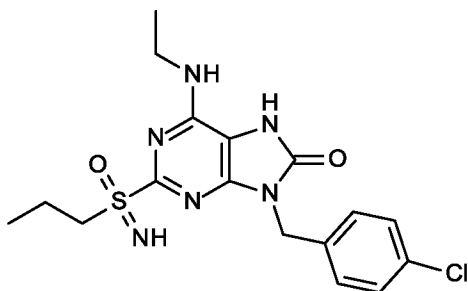


53

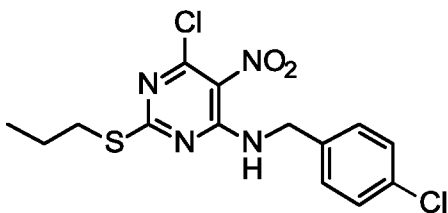
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 6-(етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (280 мг, сполука 53b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 6-(Етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (78 мг, приклад 53) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.62-7.64 (dd, J=8.0, 2.4 Гц, 1H), 7.20-7.22 (d, J=8.0 Гц, 1H), 7.00 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.21 (s, 1H), 3.50-3.45 (m, 2H), 3.39-3.35 (m, 2H), 2.42 (s, 3H), 1.61-1.71 (m, 2H), 1.18-1.21 (t, J=7.2 Гц, 3H), 0.95-0.95 (t, J=7.2 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 390.

Приклад 54

9-[(4-Хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он



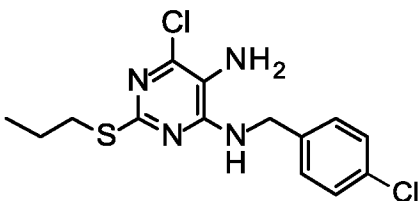
Стадія 1: Одержання 6-хлор-N-[(4-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну



54a

Сполуку 54a було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 1 в результаті використання (4-хлорфеніл)метиламіну замість (2-хлорфеніл)метиламіну. 6-Хлор-N-[(4-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-амін (11 г, сполука 54a) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 373.

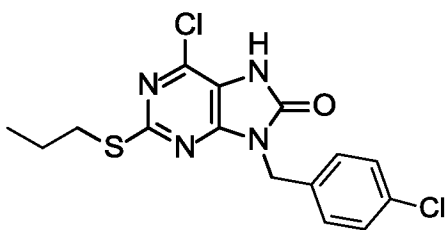
Стадія 2: Одержання 6-хлор-N4-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну



54b

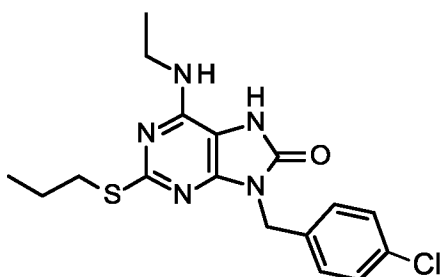
Сполуку 54b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 2 в результаті використання N-4-хлорбензил-6-хлор-5-нітро-2-(пропілтіо)піримідин-4-аміну (сполука 54a) замість 6-хлор-N-[(2-хлорфеніл)метил]-5-нітро-2-пропілсульфаніл-піримідин-4-аміну (сполука 15a). 6-Хлор-N4-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діамін (4,8 г, сполука 54b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**54c**

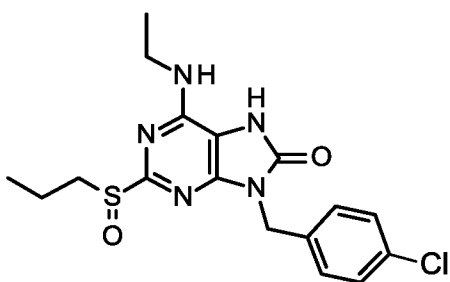
5 Сполуку 54c було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 3 в результаті використання 6-хлор-N4-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 54b) замість 6-хлор-N4-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-піримідин-4,5-діаміну (сполука 15b). 6-Хлор-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (4,5 г, сполука 54c) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Стадія 4: Одержання 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**54d**

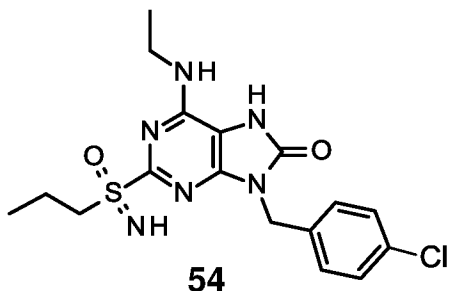
10 Сполуку 54d було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 4 в результаті використання 6-хлор-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 54c) замість 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 52c). 9-[(4-Хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (400 мг, сполука 54d) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 378.

15 Стадія 5: Одержання 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**54e**

20 Сполуку 54e було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 5 в результаті використання 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 54d) замість 9-бензил-6-хлор-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 52d). 9-[(4-Хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (300 мг, сполука 54e) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 394.

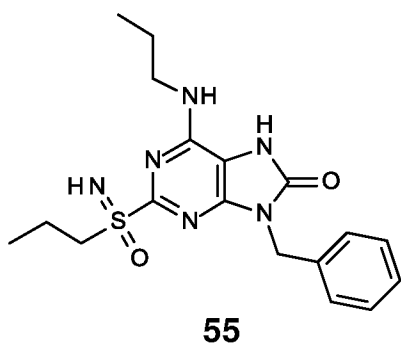
Стадія 6: Одержання 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоіл)-7Н-пурін-8-ону



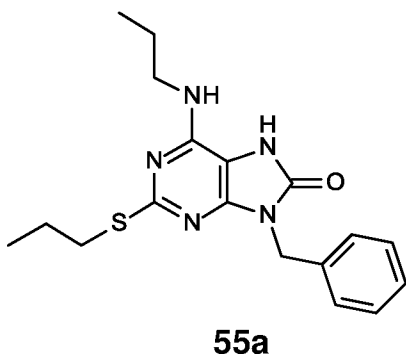
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 54e) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). 9-[(4-Хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (86 мг, приклад 54) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δмлн⁻¹: 10.50 (s, 1H), 7.31-7.42 (m, 3H), 6.97 (t, J=5.4 Гц, 1H), 4.96 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.42-3.59 (m, 2H), 3.30-3.39 (m, 2H), 1.54-1.76 (m, 2H), 1.15-1.28 (m, 3H), 0.86-0.99 (m, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 409.

Приклад 55

9-Бензил-6-(пропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

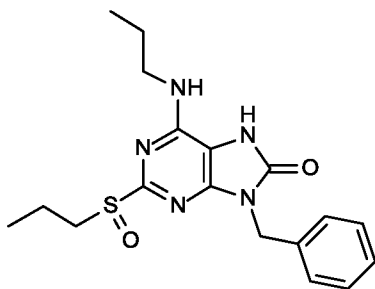


Стадія 1: Одержання 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону



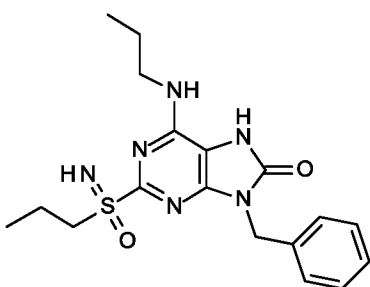
Сполуку 55a було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 4 в результаті використання пропан-1-аміну замість EtNH₂·HCl. 9-Бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (820 мг, сполука 55a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 358.

Стадія 2: Одержання 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону

**55b**

Сполуку 55b було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 5 в результаті використання 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 55a) замість 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 52d). 9-Бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (400 мг, сполука 55b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 374.

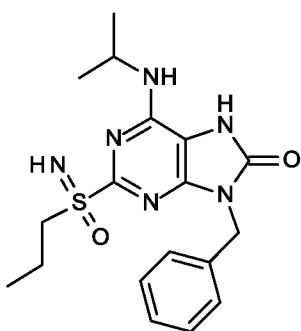
Стадія 3: Одержання 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

**55**

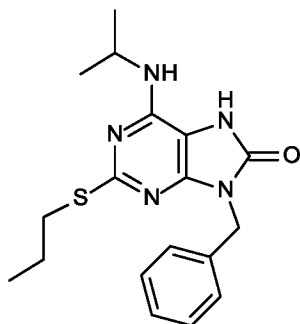
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 55b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 9-Бензил-6-(пропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (113,5 мг, приклад 55) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.67 (s, 1H), 7.45-7.19 (m, 5H), 7.16-7.01 (m, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.17 (s, 1H), 3.52-3.40 (m, 2H), 3.36-3.28 (m, 2H), 1.81-1.44 (m, 4H), 1.06-0.79 (m, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 389.

Приклад 56

9-Бензил-6-(ізопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

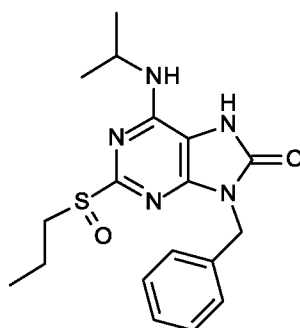
**56**

Стадія 1: Одержання 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**56a**

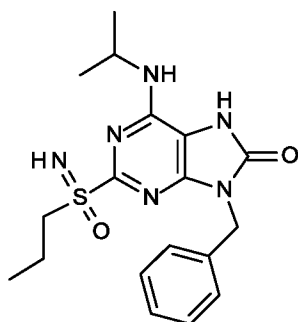
5 Сполуку 56a було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 4 в результаті використання пропан-2-аміну замість EtNH₂·HCl. 9-Бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,5 г, сполука 56a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 358.

Стадія 2: Одержання 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону

**56b**

10 Сполуку 56b було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 5 в результаті використання 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 56a) замість 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 52d). 9-Бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-он (1,35 г, сполука 56b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 373.

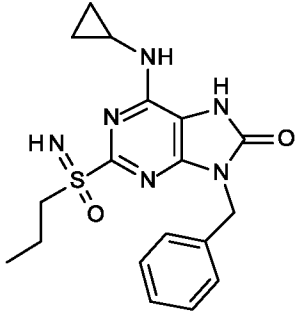
Стадія 3: Одержання 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону

**56**

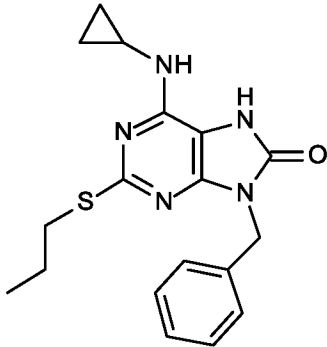
15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 56b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 9-Бензил-6-(ізопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (100 мг, приклад 56) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.45 (br. s., 1H), 7.47-7.21 (m, 5H), 6.93-6.80 (m, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.26-4.17 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.38-3.37 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.23 (dd, J=6.4, 2.1 Гц, 6H), 0.92 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 389.

Приклад 57

9-Бензил-6-(циклопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он

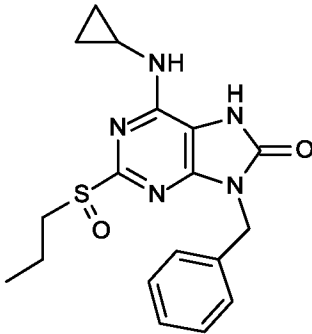
**57**

Стадія 1: Одержання 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону

**57a**

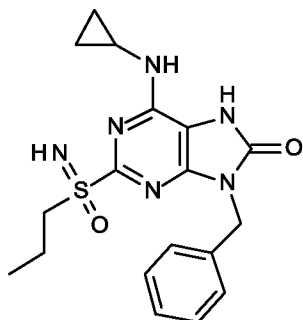
5 Сполуку 57a було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 4 в результаті використання циклопропанаміну замість EtNH₂·HCl. 9-Бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-он (1,35 г, сполука 57a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 356.

Стадія 2: Одержання 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-ону

**57b**

10 Сполуку 57b було одержано за аналогією з прикладом 52, стадія 5 в результаті використання 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону замість 9-бензил-6-(етиламіно)-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (52d). 9-Бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-8-он (1,35 г, сполука 57b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 372

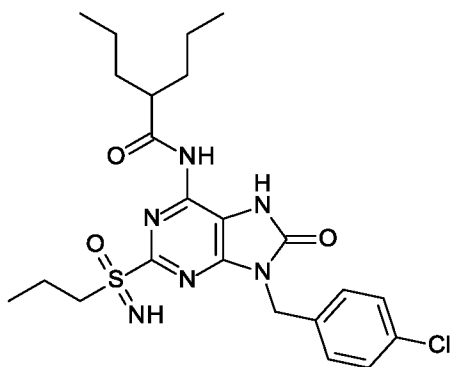
15 Стадія 3: Одержання 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону

**57**

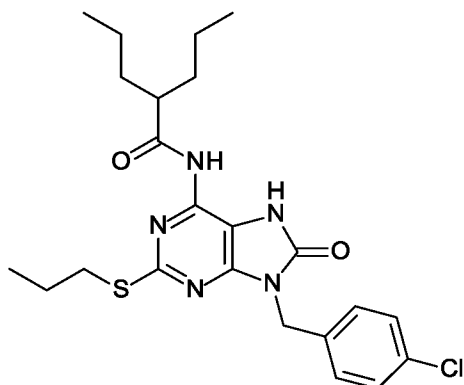
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 57b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). 9-Бензил-6-(циклопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (30,5 мг, приклад 57) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 7.40-7.57 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 5H), 4.97 (s, 2H), 4.12 (s, 1H), 3.38-3.40 (m, 2H), 1.65-1.70 (m, 2H), 0.94 (t, J=8.0 Гц, 3H), 0.80-0.81 (m, 2H), 0.52-0.59 (m, 2H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Приклад 58

10 N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід

**58**

Стадія 1: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду

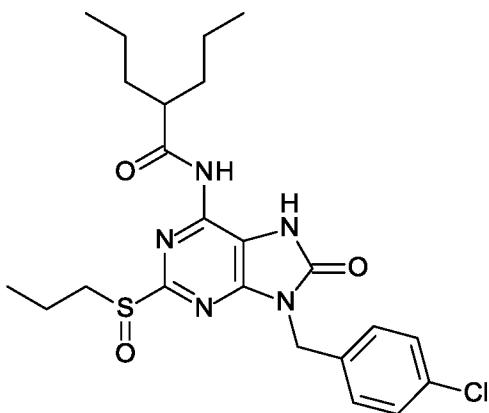
**58a**

15 У віалу для мікрохвильової печі ємністю 50 мл додавали 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-8-он (2,2 г, 6,29 ммоль, сполука 9с), 2-пропілпентановий ангідрид (17 г, 62,9 ммоль) і сірчану кислоту (308 мг, 3,14 ммоль). Віалу герметично закривали і нагрівали в мікрохвильовій печі при 70 °С протягом 10 хв. Потім реакційну суміш розбавляли Н₂О (50 мл) і нейтралізували насиченим розчином бікарбонату натрію. Суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар висушували над Na₂SO₄ і концентрували у вакуумі. Неочищену речовину очищали флеш-

20

хроматографією (силікагель, 40 г, 100 % ДХМ) з одержанням N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (2,9 г, сполука 58a) у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 476.

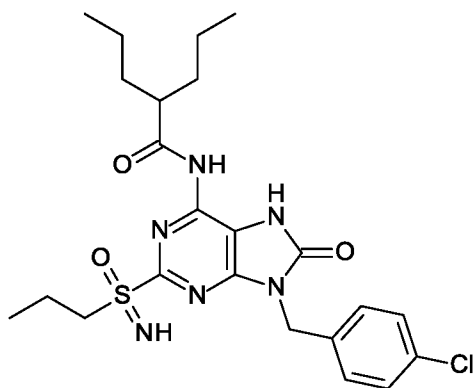
5 Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду



58b

10 Сполуку 58b було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 6 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (2,9 г, сполука 58a) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15e). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід (2,8 г, сполука 58b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 492.

Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду

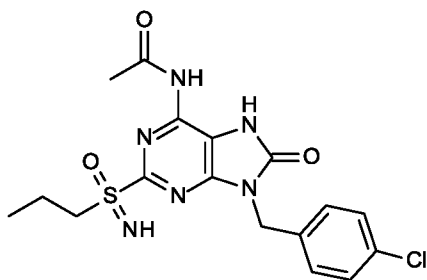


58

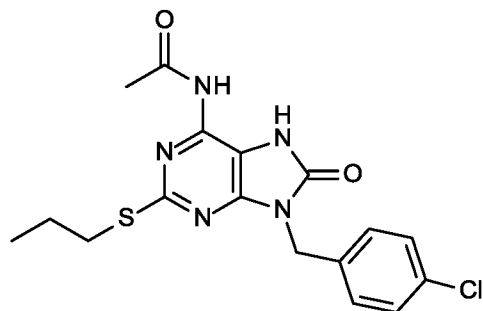
15 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 15, стадія 7 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b) замість 6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 15f). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід (21 мг, приклад 58) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 11.15 (s, 1H), 10.45 (br. s, 1H), 7.39 (s, 4H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.68-2.73 (m, 1H), 1.56-1.65 (m, 4H), 1.24-1.42 (m, 6H), 0.90 (t, J=8 Гц, 3H), 0.88 (t, J=8 Гц, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 507.

Приклад 59

25 N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]ацетамід

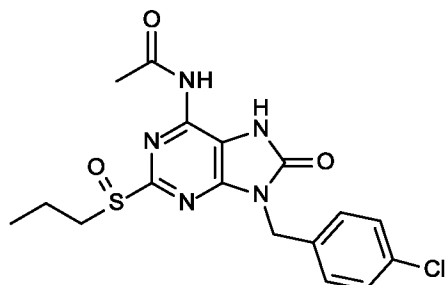
**59**

Стадія 1: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду

**59a**

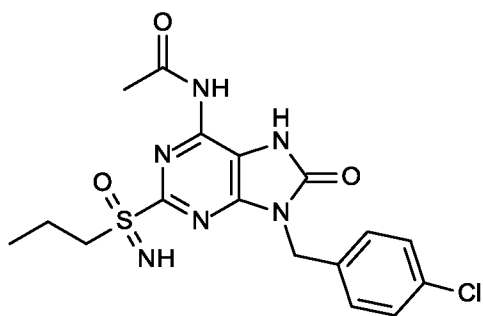
5 Сполуку 59a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання ацетилацетату замість 2-пропілпентанового ангідриду. N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]ацетамід (300 мг, сполука 59a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 392.

10 Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду

**59b**

15 Сполуку 59b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду (300 мг, 0,76 ммоль, сполука 59a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58a). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]ацетамід (260 мг, сполука 59b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 408.

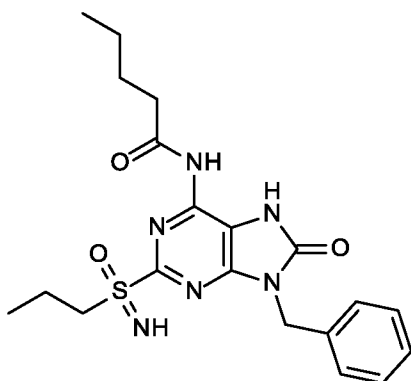
Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду

**59**

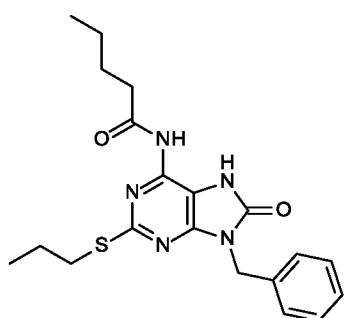
Сполуку 59 було одержано за аналогією з прикладом 50, стадія 3 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду (250 мг, 0,61 ммоль, сполука 59b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]ацетамід (47 мг, приклад 59) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 11.04 (br. s, 1H), 10.34 (s, 1H), 7.40 (s, 4H), 5.03 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.37-3.44 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.60-1.66 (m, 2H), 0.91 (t, J=8 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 423.

Приклад 60

N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]пентанамід

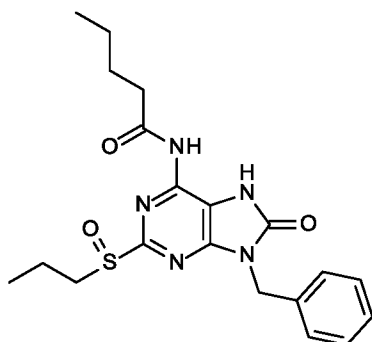
**60**

Стадія 1: Одержання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)пентанаміду

**60a**

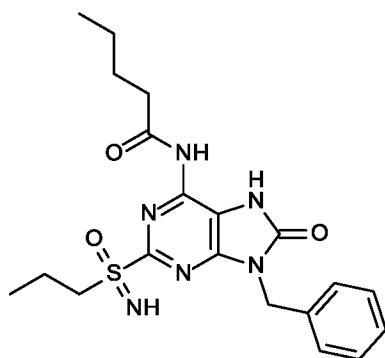
Сполуку 60a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання пентаноїлпентаноату (ТСІ, номер за каталогом: V0006-25ML) і 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (приклад 50) замість 2-пропілпентанового ангідриду і 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 9c). N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)пентанамід (320 мг, сполука 60a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 400.

Стадія 2: Одержання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл)пентанаміду

**60b**

5 Сполуку 60b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)пентанаміду (310 мг, 0,77 ммоль, сполука 60a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58a). N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)пентанамід (276 мг, сполука 60b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 416.

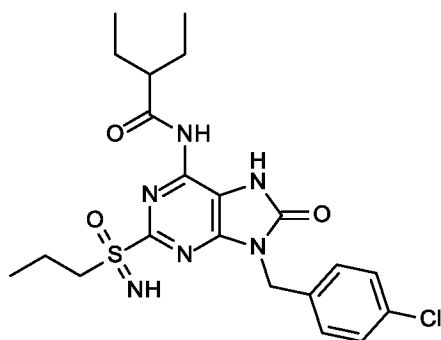
Стадія 3: Одержання N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]пентанаміду

**60**

10 Сполуку 60 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)пентанаміду (200 мг, 0,48 ммоль, сполука 60b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]пентанамід (28 мг, приклад 60) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.98 (s, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.04 (s, 2H), 4.27 (br. s., 1H), 3.24-3.44 (m, 2H), 2.46 (t, J=8.0 Гц, 2H), 1.58-1.71 (m, 4H), 1.32-1.37 (m, 2H), 0.90-0.93 (m, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 431.

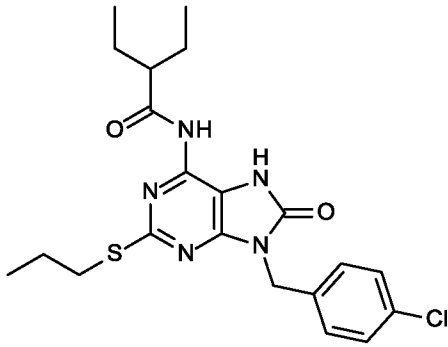
Приклад 61

20 N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанамід

**61**

Стадія 1: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-

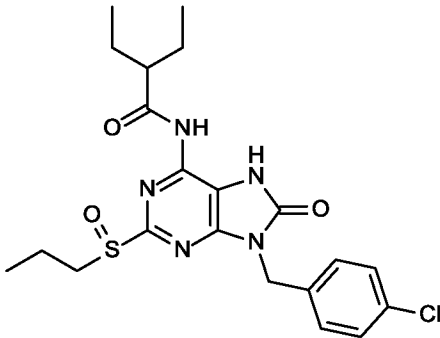
етил-бутанаміду



61a

5 Сполуку 61a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання 2-етилбутаноїл-2-етилбутаноату замість 2-пропілпентанового ангідриду. N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанамід (150 мг, сполука 61a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 448.

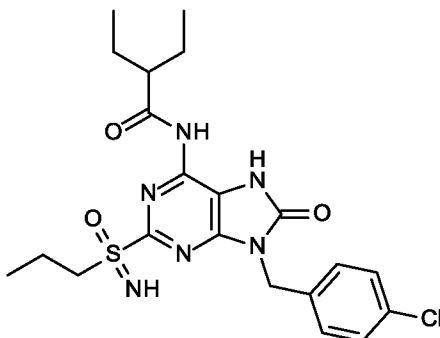
Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанаміду



61b

10 Сполуку 61b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанаміду (136 мг, 0,30 ммоль, сполука 61a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58a). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанамід (126 мг, сполука 61b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 464.

15 Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанаміду



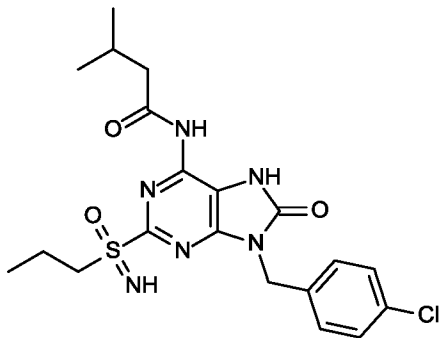
61

Сполуку 61 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання

5 N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанаміду (200 мг, 0,43 ммоль, сполука 61b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанамід (39 мг, приклад 61) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 11.15 (br. s., 1H), 10.50 (br. s., 1H), 7.36-7.41 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.22-4.36 (m, 1H), 3.29-3.40 (m, 2H), 2.67 (d, J=1.8 Гц, 1H), 1.43-1.69 (m, 4H), 1.15-1.38 (m, 2H), 0.86-0.94 (m, 9H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 479.

Приклад 62

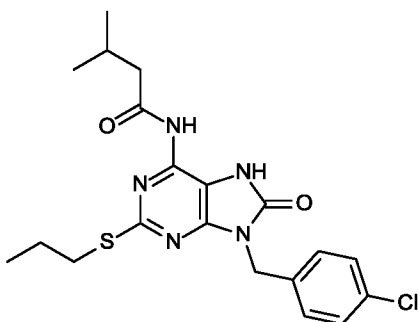
N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-3-метил-бутанамід



62

10

Стадія 1: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-3-метил-бутанаміду



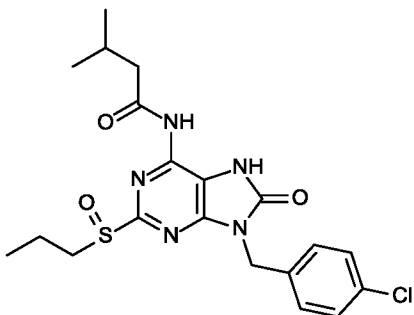
62a

15

Сполуку 62a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання 2-метилбутаноїл-2-метилбутаноату (J&K, номер за каталогом: j20-038361-25g) замість 2-пропілпентанового ангідриду. N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-бутанамід (390 мг, сполука 62a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 434.

20

Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-3-метил-бутанаміду



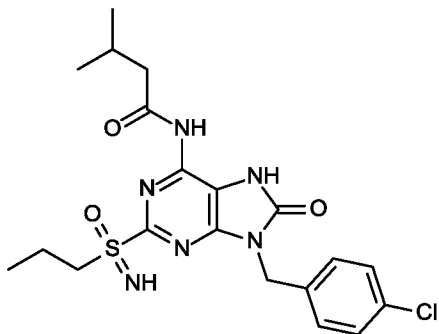
62b

25

Сполуку 62b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-бутанаміду (390 мг, 0,90 ммоль, сполука 62a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58a). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-

8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-бутанамід (390 мг, сполука 62b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-3-метил-бутанаміду



62

5

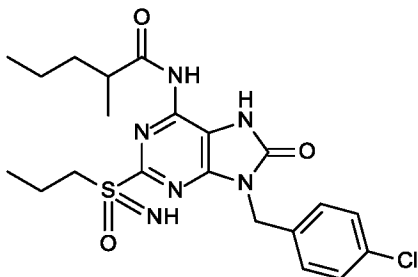
Приклад 62 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-бутанаміду (390 мг, 0,87 ммоль, сполука 62b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-бутанамід (89 мг, приклад 62) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δмлн⁻¹: 11.07 (br. s., 1H), 10.58 (br. s., 1H), 7.36-7.43 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.30-3.37 (m, 2H), 2.36 (d, J=7.0 Гц, 2H), 2.05-2.19 (m, 1H), 1.63 (sxt, J=7.6 Гц, 2H), 0.89-0.99 (m, 9H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 465.

10

Приклад 63

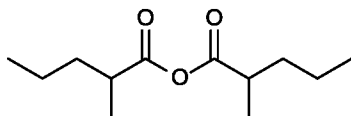
N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-пентанамід

15



63

Стадія 1: Одержання 2-метилпентаноїл-2-метилпентаноату



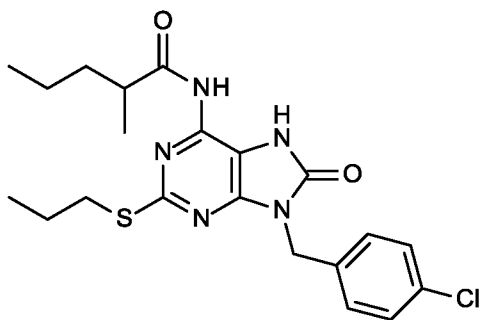
63a

20

В тригорловій колбі ємністю 250 мл 2-метилпентанову кислоту (116 г, 99,9 ммоль), ди-трет-бутилдикарбонат (10,9 г, 49,9 ммоль) і хлорид магнію (951 мг, 9,99 ммоль) розчиняли в ТГФ (100 мл) з одержанням безбарвного розчину. Реакційну суміш перемішували при 25 °С протягом 20 г. Реакційну суміш наливали в H₂O (100 мл) і три рази екстрагували EtOAc (50 мл). Органічний шар висушували над MgSO₄ і концентрували у вакуумі з одержанням 2-метилпентаноїл-2-метилпентаноату (19 г, сполука 63a) у вигляді світло-жовтого масла, яке використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

25

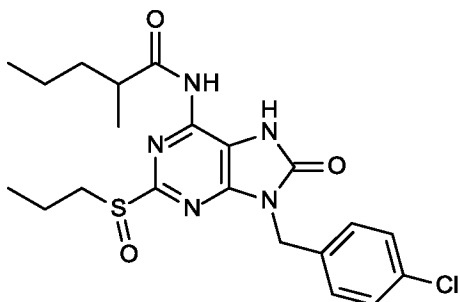
Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-пентанаміду

**63b**

Сполуку 63b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання 2-метилпентаноїл-2-метилпентаноату (сполука 63b) замість 2-пропілпентанового ангідриду.

5 N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанамід (330 мг, сполука 63b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 448.

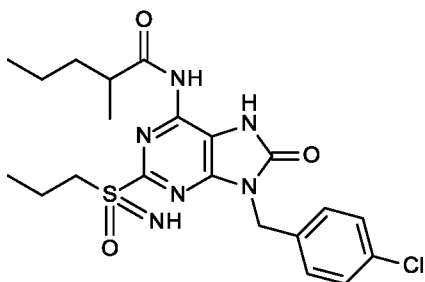
Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанаміду

**63c**

10 Сполуку 63c було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанаміду (сполука 63b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-

15 пурін-6-іл]-2-пропілпентанаміду (сполука 58a). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанамід (250 мг, сполука 63c) у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 464.

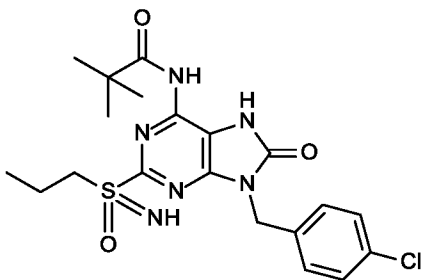
Стадія 4: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанаміду

**63**

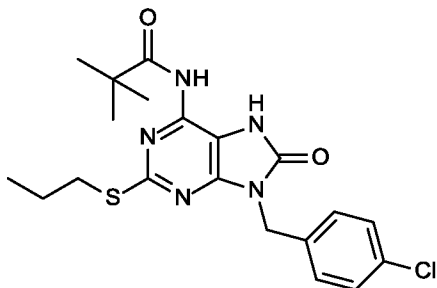
20 Приклад 63 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанаміду (250 мг, 0,87 ммоль, сполука 63c) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-

25 6-іл]-2-пропілпентанаміду (сполука 58b). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-6-іл]-2-метилпентанамід (122 мг, приклад 63) у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹: 11.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H), 7.40 (m, 4H), 5.05 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.68-2.82 (m, 1H), 1.54-1.74 (m, 2H), 1.23-1.43 (m, 4H), 1.13 (d, J=8.0 Гц, 3H), 0.91 (t, J=7.2 Гц, 6H). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 479.

Приклад 64
N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанамід

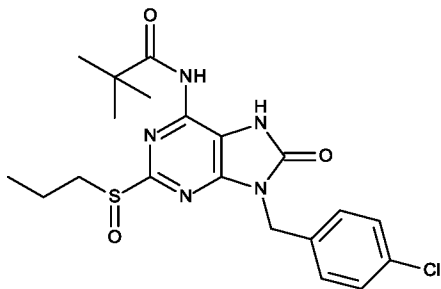
**64**

5 Стадія 1: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанаміду

**64a**

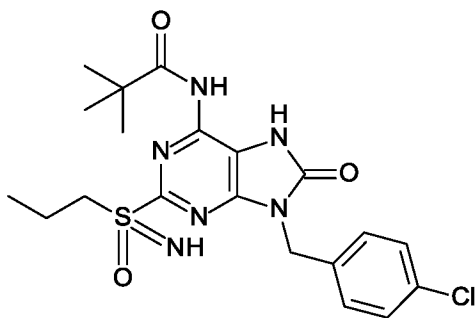
10 Сполуку 64a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання 2,2-диметилпропанойл-2,2-диметилпропаноату (TCl, номер за каталогом: P1414-25ML) замість 2-пропілпентанового ангідриду. N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанамід (400 мг, сполука 64a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 434.

Стадія 2: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанаміду

**64b**

15 Сполуку 64b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанаміду (сполука 64a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58a). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанамід (250 мг, сполука 64b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 450.

20 Стадія 3: Одержання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-пропанаміду (64)

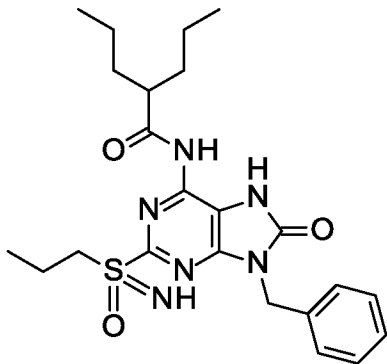


64

Приклад 64 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-6-іл]-2,2-диметил-пропанаміду (сполука 64b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурін-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-6-іл]-2,2-диметил-пропанамід (33.5 мг, приклад 64) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$: 10.96 (s, 1H), 10.60 (s, 1H), 7.41 (m, 4H), 5.06 (s, 2H), 4.31 (s, 1H), 3.35-3.47 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H), 1.26 (m, 9H), 0.91 (t, J=8.0 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 465.

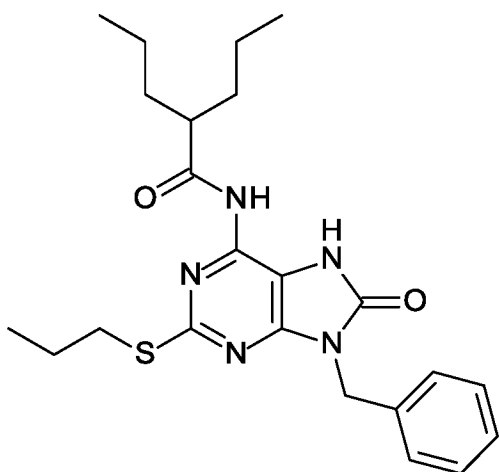
Приклад 65

N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-6-іл]-2-пропіл-пентанамід



65

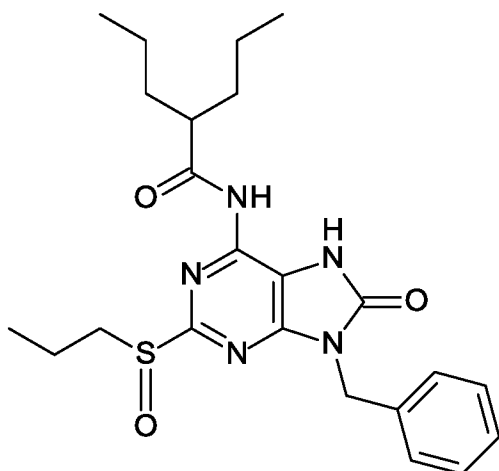
Стадія 1: Одержання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл)-2-пропіл-пентанаміду (65a)



65a

Сполуку 65a було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 1 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 4a) замість 6-аміно-9-бензил-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 9c). N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурін-6-іл)-2-пропіл-пентанамід (500 мг, сполука 65a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР $^+$) [(M+H) $^+$]: 442.

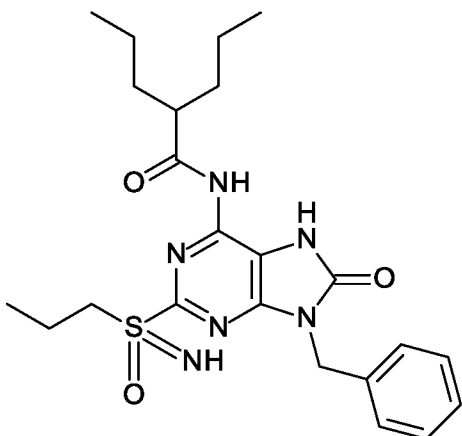
Стадія 2: Одержання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл)-2-пропіл-пентанаміду



65b

5 Сполуку 65b було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 2 в результаті використання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл)-2-пропіл-пентанаміду (сполука 65a) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфаніл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 50a). N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл)-2-пропіл-пентанамід (400 мг, сполука 65b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 458.

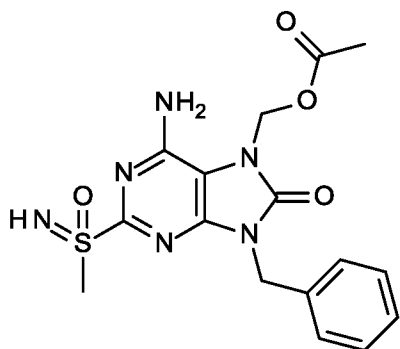
10 Стадія 3: Одержання N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду



65

15 Приклад 65 було одержано за аналогією з прикладом 58, стадія 3 в результаті використання N-(9-бензил-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл)-2-пропіл-пентанаміду (сполука 65b) замість N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-пропілсульфініл-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду (сполука 58b). N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанамід (25 мг, приклад 65) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 11.15 (br. s., 1H), 10.45 (br. s., 1H), 7.27-7.39 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.29 (s, 1H), 3.31-3.37 (m, 2H), 2.61-2.87 (m, 1H), 1.50-1.75 (m, 4H), 1.23-1.43 (m, 6H), 0.81-0.97 (m, 9H). МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 473.

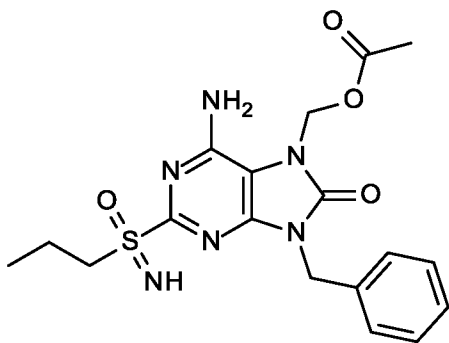
20 Приклад 66
[6-Аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-8-оксо-пурин-7-іл]метилацетат

**66**

До розчину 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (300 мг, 0,94 ммоль, приклад 1) в ДМФ (5 мл) додавали NaH (41 мг, 0,22 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв, потім додавали хлорметилацетат (123 мг, 1,13 ммоль). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 0,5 г, потім гасили нас. NH₄Cl і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з одержанням [6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-8-оксо-пурін-7-іл]метилацетату (8,3 мг, приклад 66) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹: 7.48-7.35 (m, 2H), 7.33-7.26 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.35-3.33 (m, 3H), 2.11 (s, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 391.

Приклад 67

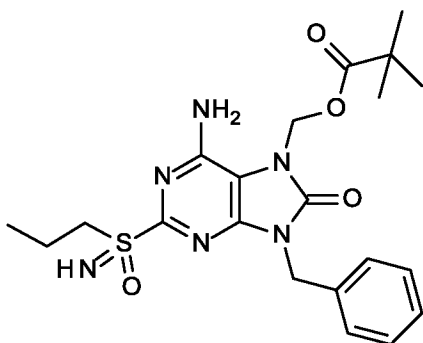
[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]метилацетат

**67**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 66 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (приклад 4) замість 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (приклад 1). [6-Аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-8-іл] N-етил-N-метил-карбамат (15 мг, приклад 67) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ млн⁻¹: 7.45-7.43 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.55-3.44 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.81-1.74 (m, 2H), 1.02 (t, J=7.2 Гц, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 419.

Приклад 68

[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]метил-2,2-диметилпропаноат

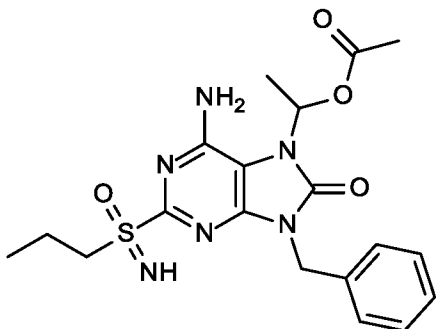


68

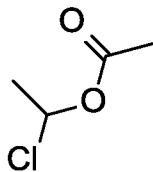
Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 66 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (приклад 4) і хлорметил-2,2-диметилпропаноату замість 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (приклад 1) і хлорметилацетату. [6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]метил-2,2-диметилпропаноат (15,8 мг, приклад 68) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ млн $^{-1}$: 7.48-7.50 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 6.01 (s, 2H), 5.95 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 3.58-3.44 (m, 2H), 1.85-1.94 (m, 2H), 1.24 (s, 9H), 1.07 (t, $J=7.12$ Гц, 3H). МС спост. (IEP^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 461.

Приклад 69

1-[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]етилацетат

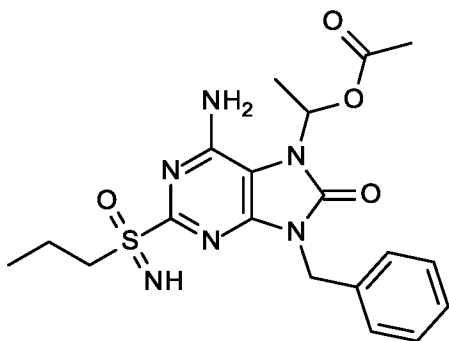


Стадія 1: Одержання 1-хлоретилацетату



В колбу, що містить свіжовисушений ZnCl_2 в каталітичній кількості (680 мг, 5 ммоль) в атмосфері азоту додавали ацетилхлорид (3,9 г, 50 ммоль) і охолоджували суміш до -5 °С – -10 °С. Додавали по краплях ацетальдегід (2,4 г, 55 ммоль) і перемішували одержану в результаті реакційну суміш при $22-33$ °С протягом 1 г. Суміш концентрували у вакуумі з одержанням 1-хлоретилацетату, який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

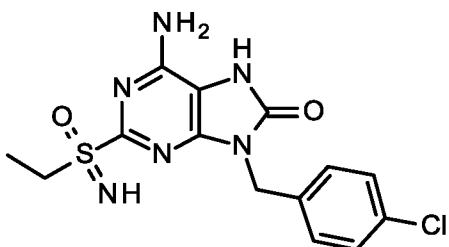
Стадія 2: Одержання 1-[6-аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]етилацетату



Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 66 в результаті використання 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (прикладом 4) і 1-хлоретилацетату замість 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-ону (приклад 1) і хлорметилацетату. 1-[6-Аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурін-7-іл]етилацетат (9,3 мг, приклад 69) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ мн⁻¹: 7.44-7.30 (m, 5H), 7.05-7.03 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.33 (br. s., 2H), 2.14 (s, 3H), 1.74 (m, 2H), 1.72 (d, J=6.8 Гц, 3H), 1.04-1.00 (m, 3H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 433.

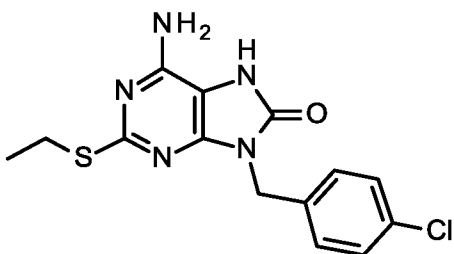
Приклад 70

6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурін-8-он



70

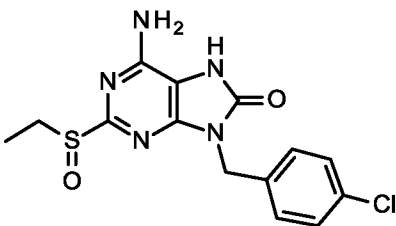
Стадія 1: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону



70a

Сполуку 70a було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання йодетану і 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 9b) замість метилйодиду і 6-аміно-9-фенілметил-2-сульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 1b). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-он (2.5g, сполука 70a) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 336.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-(4-хлорбензил)-2-етилсульфініл-7Н-пурін-8-ону

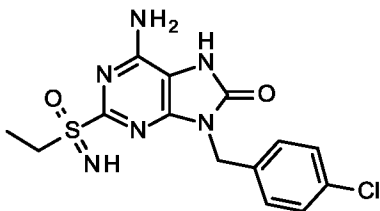


70b

Сполуку 70b було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-етилсульфаніл-7Н-пурін-8-ону (сполука 70a) замість 6-аміно-

9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1с). 6-Аміно-9-(4-хлорбензил)-2-етилсульфаніл-7Н-пурин-8-он (1,94 г, сполука 70b) було одержано у вигляді білої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 352.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону



70

5

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-9-(4-хлорбензил)-2-етилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 70b) замість 6-аміно-9-бензил-2-(2-метилсульфаніл)-7Н-пурин-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-он (217 мг, приклад 70) було одержано у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.61 (s, 1 H), 7.42-7.35 (m, 4 H), 6.98 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.05 (s, 1 H), 3.42-3.37 (m, 2 H), 1.16 (t, J=7.4 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 367.

10

В результаті розділення сполуки прикладу 70 хіральною ВЕРХ одержали приклад 70-А (швидка елюція, 31,8 мг) і приклад 70-В (повільна елюція, 10 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА/СО₂) на колонці ChiralPak IC-3)

15

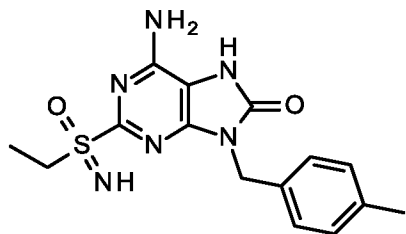
Приклад 70-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.76 (s, 1 H), 7.45-7.33 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.40-3.34 (m, 2 H), 1.17 (t, J=7.4 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 367.

20

Приклад 70-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.70 (s, 1 H), 7.46-7.28 (m, 4 H), 7.01 (s, 2 H), 4.96 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.44-3.36 (m, 2 H), 1.17 (t, J=7.4 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 367.

Приклад 71

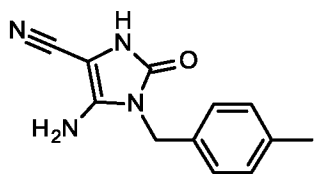
6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7Н-пурин-8-он



71

25

Стадія 1: Одержання 4-аміно-2-оксо-3-(пара-толілметил)-1Н-імідазол-5-карбонітрилу

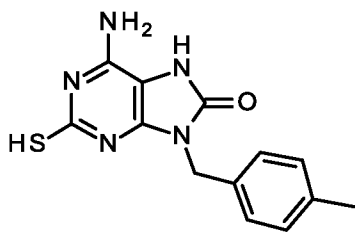


71a

30

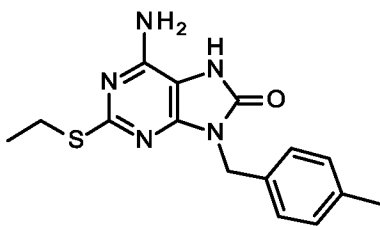
Сполуку 71a було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 1 в результаті використання пара-толілметанаміну замість 4-хлорфенілметиламіну. 4-Аміно-2-оксо-3-(пара-толілметил)-1Н-імідазол-5-карбонітрил (26,6 г, сполука 71a) було одержано у вигляді сірої твердої речовини і використано безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 229.

Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-(пара-толілметил)-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-ону

**71b**

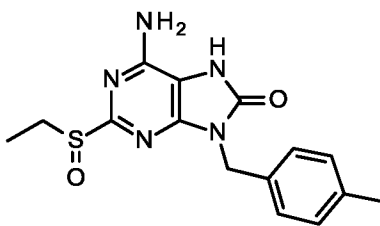
5 Сполуку 71b було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 2 в результаті використання of 4-аміно-2-оксо-3-(пара-толілметил)-1H-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 71a) замість 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1H-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 9a). 6-Аміно-9-(пара-толілметил)-2-сульфаніл-7H-пурін-8-он (20,0 г, сполука 71b) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 288.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-2-етилсульфаніл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-ону

**71c**

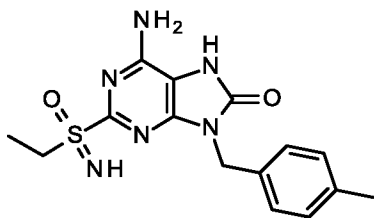
10 Сполуку 71c було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-(пара-толілметил)-2-сульфаніл-7H-пурін-8-ону (сполука 71b) і йодетану замість 6-аміно-9-бензил-2-етилсульфаніл-7H-пурін-8-ону (сполука 2a) і метилйодиду. 6-Аміно-2-етилсульфаніл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-он (13 г, сполука 71c) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 316.

Стадія 4: Одержання 6-аміно-2-етилсульфініл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-ону

**71d**

15 Сполуку 71d було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-2-етилсульфаніл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-ону (сполука 71c) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7H-пурін-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-2-етилсульфініл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-он (3,5 г, сполука 71d) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (IEP⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-ону

**71**

25 Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-2-етилсульфініл-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-ону (сполука 71d) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7H-пурін-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7H-пурін-8-он (530 мг, приклад 71) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.53 (s, 1 H), 7.24 (d, J=8.03 Гц, 2 H), 7.13 (d, J=8.03 Гц, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.03 (s, 1 H), 3.36-3.41 (m, 2

H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, J=7.28 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 347.

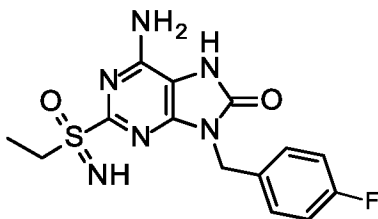
В результаті розділення сполуки прикладу 71 хіральною ВЕРХ одержали приклад 71-А (швидка елюція, 56,8 мг) і приклад 71-В (повільна елюція, 56,7 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА)/СО₂ на колонці ChiralPak AD-3)

5 Приклад 71-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.52 (br. s., 1 H), 7.24 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 7.13 (d, J=7.9 Гц, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 3.43-3.33 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, J=7.3 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 347.

10 Приклад 71-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.52 (br. s., 1 H), 7.24 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 7.13 (d, J=8.0 Гц, 2 H), 6.94 (br. s., 2 H), 4.91 (s, 2 H), 4.02 (s, 1 H), 3.42-3.33 (m, 2 H), 2.26 (s, 3 H), 1.18 (t, J=7.3 Гц, 3 H). МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 347.

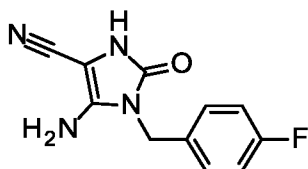
Приклад 72

6-Аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он



72

Стадія 1: Одержання 4-аміно-3-[(4-фторфеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу

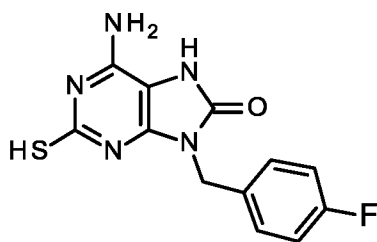


72a

15 Сполуку 72a було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 1 в результаті використання (4-фторфеніл)метиламіну замість 4-хлорфенілметиламіну. 4-Аміно-3-[(4-фторфеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрил (48 г, сполука 72a) було одержано у вигляді світло-жовтої твердої речовини і використано безпосередньо в наступній стадії без додаткового очищення.

20 МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 233.

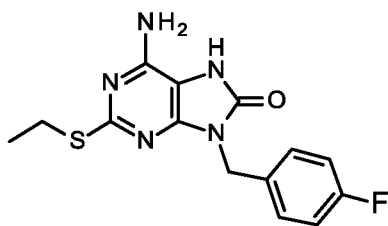
Стадія 2: Одержання 6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-ону



72b

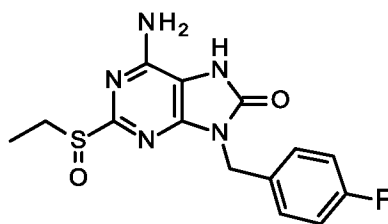
25 Сполуку 72b було одержано за аналогією з прикладом 9, стадія 2 в результаті використання 4-аміно-3-[(4-фторфеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 72a) замість 4-аміно-3-[(4-хлорфеніл)метил]-2-оксо-1Н-імідазол-5-карбонітрилу (сполука 9a). 6-Аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-он (32,0 г, сполука 72b) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(M+H)⁺]: 292.

Стадія 3: Одержання 6-аміно-2-етилсульфаніл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**72c**

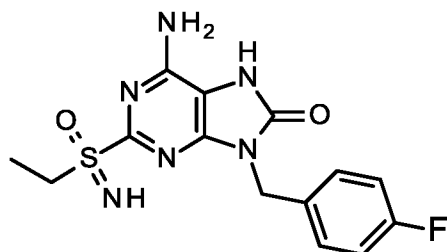
Сполуку 72c було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 3 в результаті використання 6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 72b) і йодетану замість 6-аміно-9-бензил-2-сульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1b) і метилйодиду. 6-Аміно-2-етилсульфаніл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (5,6 г, сполука 72c) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 320.

Стадія 4: Одержання 6-аміно-2-етилсульфініл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**72d**

Сполуку 72d було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 4 в результаті використання 6-аміно-2-етилсульфаніл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону (сполука 72c) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфаніл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1c). 6-Аміно-2-етилсульфініл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (4,8 г, сполука 72d) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 332.

Стадія 5: Одержання 6-аміно-2-(етилсульфонімідоіл)-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону

**72**

Сполуку, зазначену в заголовку, було одержано за аналогією з прикладом 1, стадія 5 в результаті використання 6-аміно-2-етилсульфініл-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону (сполука 72d) замість 6-аміно-9-бензил-2-метилсульфініл-7Н-пурин-8-ону (сполука 1d). 6-Аміно-2-(етилсульфонімідоіл)-9-[(4-фторфеніл)метил]-7Н-пурин-8-он (2,9 г, приклад 72) було одержано у вигляді жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.57 (br. s., 1 Н), 7.40 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2 Н), 7.16 (t, J=8.9 Гц, 2 Н), 6.97 (br. s., 2 Н), 4.94 (s, 2 Н), 4.07 (s, 1 Н), 3.43-3.36 (m, 2 Н), 1.17 (t, J=7.4 Гц, 3 Н). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 351.

В результаті розділення сполуки прикладу 72 хіральною ВЕРХ одержали приклад 72-А (швидка елюція, 85,4 мг) і приклад 72-В (повільна елюція, 36,4 мг) у вигляді білої твердої речовини. (Умови розділення: метанол 5 %-40 % (0,05 % ДЕА)/СО₂ на колонці ChiralPak AD-3)

Приклад 72-А: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.53 (br. s., 1 Н), 7.41 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2 Н), 7.17 (t, J=8.9 Гц, 2 Н), 6.98 (br. s., 2 Н), 4.95 (s, 2 Н), 4.07 (s, 1 Н), 3.45-3.36 (m, 2 Н), 1.17 (t, J=7.3 Гц, 3 Н). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 351.

Приклад 72-В: ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ млн⁻¹: 10.53 (br. s., 1 Н), 7.41 (dd, J=8.5, 5.5 Гц, 2 Н), 7.17 (t, J=8.9 Гц, 2 Н), 6.98 (br. s., 2 Н), 4.95 (s, 2 Н), 4.07 (s, 1 Н), 3.44-3.37 (m, 2 Н) 1.17 (t, J=7.3 Гц, 3 Н). МС спост. (ІЕР⁺) [(М+Н)⁺]: 351.

Приклад 73. Тест-система на клітинах НЕК-Blue-hTLR 7

Стабільна лінія клітин НЕК-Blue-hTLR7 була придбана у компанії InvivoGen (№ за каталогом: hkb-htlr7, м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США). Ці клітини були призначені для дослідження

стимуляції TLR7 людини шляхом моніторингу активації ядерного фактора NF-κB. Ген-репортер декретованої ембріональної лужної фосфатази (SEAP, secreted embryonic alkaline phosphatase) був поміщений під контролем мінімального промотору ІФН-β, злитого з п'ятьма сайтами зв'язування NF-κB і AP-1. Індукція SEAP здійснювалася в результаті активації NF-κB і AP-1 за допомогою стимуляції клітин HEK-Blue-hTLR7 лігандами TLR7. Таким чином, експресія гена-репортера регулювалася промотором NF-κB при стимуляції TLR7 людини протягом 20 г.

Активність гена-репортера SEAP в супернатанті культури клітин визначали за допомогою набору реагентів QUANTI-Blue™ (№ за каталогом: гер-qb1, Invivogen, м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США) при довжині хвилі 640 нм, в якому середовище для детектування набувала пурпурний або синій колір в присутності лужної фосфатази.

Клітини HEK-Blue-hTLR7 інкубували при щільності від 250 000 до приблизно 450 000 клітин/мл в об'ємі 180 мкл в 96-лунковому планшеті в модифікованому Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 4,5 г/л глюкози, 50 од./мл пеніциліну, 50 мг/мл стрептоміцину, 100 мг/мл нормоцину, 2 мМ L-глутаміну, 10 % (об./об.) інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки, протягом 24 г. Потім інкубацію клітин HEK-Blue-hTLR-7 проводили з додаванням 20 мкл тестованої сполуки в серійному розведенні в ДМСО кінцевої концентрації 1 % при 37°C в CO₂ інкубаторі протягом 20 г. Потім 20 мкл супернатанту з кожної лунки інкубували з 180 мкл розчин субстрату Quanti-blue при 37 °C протягом 2 г і вимірювали поглинання при довжині хвилі від 620 до приблизно 655 нм за допомогою спектрофотометра. Біохімічний шлях передачі сигналу, за допомогою якого активація TLR7 призводить до подальшої активації NF-κB, широко визнаний, і тому аналогічна тест-система гена-репортера широко застосовується для оцінки агоніста TLR7 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

Агоністичну активність сполук за даним винаходом відносно TLR7 визначали в тест-системі HEK-Blue-hTLR7, як описано в даному документі, і результати представлені в таблиці 1. Було виявлено, що сполуки прикладів характеризуються EC₅₀ від приблизно 0,01 мкМ до приблизно 0,7 мкМ. Було виявлено, що конкретні сполуки за даним винаходом характеризуються EC₅₀ від приблизно 0,01 мкМ до приблизно 0,1 мкМ.

Таблиця 1

Активність сполук в тест-системі HEK-Blue-hTLR7 in vitro

Приклад №	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (мкМ))	Приклад №	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (мкМ))
GS-9620	0,80	22	0,042
S-1	0,37	23	0,016
P-2	0,27	24	0,037
P-5	3,14	25	0,0096
1	0,30	26	0,021
1-B	0,18	27	0,036
2	0,20	28	0,021
3	0,33	29	0,027
3-A	0,27	29-A	0,019
3-B	0,55	29-B	0,022
4	0,065	30	0,018
4-A	0,067	31	0,040
4-B	0,086	32	0,054
5	0,32	33	0,066
6	0,43	34	0,030
7	0,18	35	0,12
9	0,012	36	0,022
9-A	0,014	37	0,023
9-B	0,011	38	0,075
10	0,074	39	0,17
11	0,066	40	0,15
13	0,043	41	0,084
14	0,017	42	0,09
15	0,19	43	0,24
16	0,22	44	0,136

Активність сполук в тест-системі HEK-Blue-hTLR7 in vitro

Приклад №	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (мкМ))	Приклад №	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀ (мкМ))
16-A	0,76	70	0,057
16-B	0,15	70-A	0,054
17	0,068	70-B	0,077
18	0,047	71	0,098
19	0,67	71-A	0,134
20	0,26	71-B	0,087

Приклад 74. Тест-система на клітинах HEK-Blue-hTLR8 та індекс селективності (EC_{50(TLR8)}/EC_{50(TLR7)}):

5 Стабільна лінія клітин HEK-Blue-hTLR8 була придбана у компанії InvivoGen (№ за каталогом: HEK-Blue-hTLR8, м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США). Ці клітини були призначені для дослідження стимуляції TLR8 людини шляхом моніторингу активації ядерного фактора NF-κB. Ген-репортер SEAP був поміщений під контролем мінімального промотору ІФН-β, злитого з п'ятьма сайтами зв'язування NF-κB і AP-1. Індукція SEAP здійснювалася в результаті активації NF-κB і AP-1 за допомогою стимуляції клітин HEK-Blue-hTLR8 лігандами TLR8. Таким чином, експресія гена-репортера регулювалася промотором NF-κB при стимуляції TLR8 людини протягом 20 г. Активність гена-репортера SEAP в супернатанті культури клітин визначали за допомогою набору реагентів QUANTI-Blue™ (№ за каталогом: гер-qb1, Invivogen, м. Сан-Дієго, штат Каліфорнія, США) при довжині хвилі 640 нм, в якому середовище для детектування набувало пурпурний або синій колір в присутності лужної фосфатази.

15 Клітини HEK-Blue-hTLR8 інкубували при щільності від 250 000 до приблизно 450 000 клітин/мл в об'ємі 180 мкл в 96-лунковому планшеті в модифікованому Дульбекко середовищі Ігла (DMEM), що містить 4,5 г/л глюкози, 50 од./мл пеніциліну, 50 мг/мл стрептоміцину, 100 мг/мл нормоцину, 2 мМ L-глутаміну, 10 % (об./об.) інактивованої нагріванням фетальної бичачої сироватки, протягом 24 г. Потім інкубацію клітин HEK-Blue-hTLR-8 проводили з додаванням 20 мкл тестованої сполуки в серійному розведенні в ДМСО кінцевої концентрації 1 % при 37°C в CO₂ інкубаторі протягом 20 г. Потім 20 мкл супернатанта з кожної лунки інкубували з 180 мкл розчину субстрату Quanti-blue при 37 °C протягом 2 г і вимірювали поглинання при довжині хвилі від 620 до приблизно 655 нм за допомогою спектрофотометра. Біохімічний шлях передачі сигналу, за допомогою якого активація TLR8 призводить до подальшої активації NF-κB, широко визнаний, і тому аналогічна тест-система гена-репортера широко застосовується для оцінки агоніста TLR8 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, Pages 329.sci; Hiroaki Hemmi et al, Nature Immunology 3, 196-200 (2002)).

30 Агоністичну активність сполук за даним винаходом відносно TLR8 визначали в тест-системі HEK-Blue-hTLR8, як описано в даному документі, і результати представлені в таблиці 2. Відношення агоністичної активності відносно TLR8 до агоністичної активності відносно TLR7 визначали як індекс селективності (значення EC₅₀ (TLR8)/значення EC₅₀ (TLR7)) і розраховували відповідно. Оскільки агоністи TLR7 і TLR8 розрізняються за селективністю відносно клітин-мішеней і за профілем індукції цитокінів, і TLR7-специфічні агоністи активують плазмацитоїдні дендритні клітини DC (pDC) і В лімфоцити та індукують, головним чином, ІФН-α і ІФН-регульовані цитокіни, вони можуть бути потенційно корисними в якості терапії HBV. Чим вище індекс селективності, який проявляє сполука, тим більшу специфічність ця сполука має до TLR7. Сполуки за даним винаходом показали порівнянний або кращий індекс селективності в порівнянні з еталонними сполуками.

Таблиця 2

Активність сполук в тест-системі HEK Blue-hTLR-8 in vitro та індекс селективності

Приклад №	HEK Blue hTLR-8 EC ₅₀ (мкМ)	Індекс селективності
GS-9620	11,6	14
S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	> 318

Активність сполук в тест-системі HEK Blue-hTLR-8 in vitro та індекс селективності

Приклад №	HEK Blue hTLR-8 EC ₅₀ (мкМ)	Індекс селективності
1	652,4	2175
1-B	535,7	2976
13	300	6977
16	>1000	> 4546
20	>1000	> 3846
70	90,0	1579
70-A	>1000	>18518

Приклад 75. Кількісне визначення розчинності в тест-системі Lysa

Тест-систему розчинності LYSA використовують для визначення розчинності сполуки у воді.

- 5 Зразки готували в двох повторностях з вихідного розчину в 10 мМ ДМСО. Після випарювання ДМСО в вакуумному випарнику з центрифугуванням сполуки розчиняли в 0,05 М фосфатному буферному розчині (рН 6,5), перемішували протягом однієї години і струшували протягом двох годин. Після витримування протягом ночі розчини фільтрували за допомогою мікротитраційних планшетів з фільтрами. Потім фільтрат і його розведення 1/10 аналізували за допомогою ВЕРХ з УФ-детектуванням. Додатково будували калібрувальну криву по чотирьох
- 10 точках з вихідних 10 мМ розчинів, яку використовували для визначення розчинності сполук. Результати наведені в мкг/мл і представлені у зведеному вигляді в таблиці 3. Сполуки, що мають більш високу розчинність, можуть характеризуватися більш широким спектром
- 15 прийнятності для різних дозованих форм і підвищеною вірогідністю досягнення бажаної концентрації в системному кровообігу, що, в свою чергу, може привести до зниження необхідної дози. Сполуки, представлені в прикладах даного винаходу, показали значно поліпшену розчинність в порівнянні з S-1, P-2 і P-5.

Дані розчинності сполук за даним винаходом

Приклад №	LYSA (мкг/мл)	Приклад №	LYSA (мкг/мл)
S-1	0,5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18
2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357
5	40	70	7
6	89	70-B	5
7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

Приклад 76. Стійкість до інактивації в процесі метаболізму в мікосоммах печінки людини

- 20 Тест-систему визначення стійкості до інактивації в процесі метаболізму в мікосоммах печінки людини використовують для оцінки стійкості тестованих сполук до інактивації в процесі метаболізму в мікосоммах печінки людини на ранньому етапі розробки.

Мікосоми печінки людини (№ за каталогом: 452117, Corning, США; № за каталогом: H2610,

Xenotech, США) попередньо інкубували з тестованою сполукою протягом 10 хвилин при 37 °С в 100 мМ буферному розчині фосфату калію, рН 7,4. Реакції ініціювали додаванням системи регенерації відновленого нікотинаміддинуклеотидфосфату (НАДФ-Н). Кінцеві суміші для інкубації містили 1 мкМ тестованої сполуки, 0,5 мг/мл мікросомальних білків печінки, 1 мМ MgCl₂, 1 мМ НАДФ, 1 од./мл ізоцитратдегідрогенази і 6 мМ ізолимонної кислоти в 100 мМ буферному розчині фосфату калію, рН 7, 4. Після періодів інкубації 0, 3, 6, 9, 15 і 30 хвилин при 37 °С до 100 мкл суміші для інкубації додавали 300 мкл холодного ацетонітрилу (ACN) (включення внутрішнього стандарту) для зупинки реакції. Після осадження і центрифугування визначали залишкову кількість сполуки в зразках методом рідинної хроматографії з тандемною мас-спектрометрією (РХ-МС/МС). Також готували контрольні зразки, які містять систему регенерації НАДФ-Н, і включали в аналіз в нульовий момент часу і через 30 хвилин. Результати розподіляли на категорії низького (менше 7,0 мл/хв/кг), середнього (7,0-16,2 мл/хв/кг) і високого (16,2-23,2 мл/хв/кг) кліренсу. Результати дослідження стійкості до інактивації в процесі метаболізму в мікросомах печінки людини наведені в таблиці 4. Сполуки прикладів даного винаходу показали низький кліренс в мікросомах печінки людини, тоді як еталонні сполуки GS-9620 і P-2 були віднесені до категорій високого і середнього кліренсу відповідно.

Таблиця 4

Стійкість сполук за даним винаходом до інактивації в процесі метаболізму в мікросомах печінки людини

Приклад №	Кліренс в мікросомах печінки людини (мл/хв/кг)
GS-9620	17,8
P-2	7,3
1	< 6,15*
1-A	< 6,15
1-B	< 6,15
2	< 6,15
3	< 6,15
3-A	< 6,15
4	< 6,15
5	< 6,15
29-A	< 6,15
31	< 6,15
32	< 6,15
33	< 6,15
34	< 6,15
35	< 6,15
37	< 6,15
39	< 6,15
40	< 6,15
43	< 6,15
44	< 6,15
70-A	< 6,15
70-B	< 6,15
71-A	< 6,15
71-B	< 6,15
72	< 6,15
72-A	< 6,15
72-B	< 6,15

* 6,15 мл/хв/кг є граничним значенням чутливості тест-системи

Приклад 77: Індукція цитохрому Р450 (Сур450) на основі скринінгу індукції мРНК Індукція ферментів сімейства цитохрому Р450 пов'язана з підвищеною вірогідністю клінічних

міжлікарських взаємодій. Клінічні наслідки індукції можуть складатися в відсутності ефективності терапії, викликаній зниженою системною експозицією самого лікарського засобу або супутньої терапії, або в токсичності в результаті підвищеної біологічної активації. Тест-систему індукції цитохрому P450 (CYP450) використовують, щоб з'ясувати потенційну схильність до

5 міжлікарських взаємодій на етапі розробки лікарського препарату.

Культура клітин

Кріоконсервовані гепатоцити людини (Life Technologies, м Карлсбад, США) відтавали і культивували в покритих колагеном І 96-лункових планшетах при щільності 52 000 клітин на лунку. Після прикріплення клітин живильне середовище для підтримки зростання гепатоцитів

10 (НММ; Lonza, Швейцарія) замінювали після попереднього культивування клітин протягом ночі.

На наступний ранок до клітин дозовано додавали тестовані сполуки в зазначеній концентрації (до включно 10 мкМ) в живильному середовищі НММ для культивування, що містить гентаміцин і постійну концентрацію 0,1 % ДМСО. Аналогічним чином готували розведення сполуки омепразолу, що є позитивним індуктором (прототиповий індуктор CYP1A2

15 людини; кінцеві концентрації: 1 і 10 мкМ), фенобарбіталу (прототиповий індуктор CYP2B6 людини; кінцеві концентрації: 100 і 1000 мкМ) і рифампіцину (прототиповий індуктор CYP3A4 людини; кінцеві концентрації: 1 і 10 мкМ) з 1000-кратного вихідного розчину в ДМСО в середовищі НММ, що містить гентаміцин. Після цього середу замінювали, і клітини піддавали експозиції з тестованими сполуками, позитивними індукторними сполуками або носієм (0,1 % ДМСО) відповідно протягом 24 годин.

Після закінчення періоду експозиції з сполуками живильне середовище видаляли, і клітини піддавали лізису з використанням 100 мкл/лунка буферного розчину для лізису з набору реагентів MagNA Pure LC для виділення РНК з тканин (Roche Diagnostics AG, м. Роткройц, Швейцарія). Потім планшети запечатували і заморожували при -80 °С до подальшої обробки.

25 Виділення і обробка мРНК і кількісна полімеразна ланцюгова реакція зі зворотною транскрипцією (кОТ-ПЛР)

Виділення мРНК з розморожених зразків, розведених 1:1 фосфатно-сольовим буферним розчином (ФСБ), виконували з використанням системи MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics AG, м. Роткройц, Швейцарія) і відповідного набору реагентів для виділення РНК з клітин у великих об'ємах (Roche Diagnostics AG, м. Роткройц, Швейцарія). Використовували об'єм лізису клітин і об'єм елюції 100 мкл. Потім 20 мкл одержаної в результаті суспензії РНК використовували для зворотної транскрипції за допомогою набору реагентів для синтезу першої нитки кДНК з 20 мкл транскрипту (Roche prime Supply, м. Мангейм, Німеччина). Перед використанням в кОТ-ПЛР одержану в результаті кДНК розводили в 40 мкл Н₂О. кОТ-ПЛР проводили, використовуючи

35 прямиї і зворотні праймери, відповідну універсальну бібліотеку зондів (всі реактиви виробництва компанії Microsynth, м. Бальгах, Швейцарія) і вдосконалену основну суміш Taqman Fast (Applied Biosystems) і пристрій ABI 7900 (Applied Biosystems).

Розрахунки

Значення порогового циклу (Ct) кОТ-ПЛР для відповідних P450 співвідносили зі значенням Ct RN18S1 (Microsynth, м. Бальгах, Швейцарія) того ж зразка. На основі цього розраховували відповідне значення ΔCt. Використовуючи середнє всіх значень ΔCt для контрольних зразків з носієм, розраховували значення ΔΔCt кожного зразка (значення ΔΔCt (зразок) = значення ΔCt (зразок) - середнє значення ΔCt всіх контрольних зразків з носієм). Кратність індукції відповідного зразка розраховували як 2^(- ΔΔCt). Потім індивідуальні значення кратності усереднювали за умовами обробки (зазвичай n=3 біологічних повторюваності).

45 Потім розраховували відносні значення індукції для відповідної умови з позитивною індукторною сполукою (10 мкМ омепразол для CYP1A2, 1000 мкМ фенобарбітал для CYP2B6; 10 мкМ рифампіцин для CYP3A4) на підставі кратності значень індукції, як описано нижче:

$$\text{Відносна індукція (\%)} = 100 \times (T-V)/(P-V)$$

50 T: кратність індукції в умовах тестованої сполуки

P: кратність індукції позитивною індукторною сполукою

V: кратність індукції контрольними зразками носія

Результати індукції CYP3A4 представлені в таблиці 5. Сполуки прикладів даного винаходу при будь-якій концентрації не викликають статистично значної зміни кількості мРНК CYP 3A4. Ці результати вказують на те, що сполуки прикладів даного винаходу не володіють схильністю до індукції CYP, що дозволяє уникнути можливих міжлікарських взаємодій при клінічному застосуванні.

55

Таблиця 5

Значення індукції сполук за даним
винаходом відносно 10 мкМ рифампіцину

Приклад №	Індукція відносно позитивного контролю (10 мкМ рифампіцин) (%)
4-А	-0,63
4-В	-0,90
24	-0,72
70-А	0,42
70-В	-0,42
71-А	-0,10

Приклад 78. Мікросуспензійний тест Еймса

У мікросуспензійному тесті Еймса досліджують здатність сполук викликати мутації ДНК. Метод був заснований на модифікованій версії попередньої інкубації, описаної Kado і співавт. (див. посилання: B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, Mutation Res. 1975, 31, 347-364 N.Y. Kado, D. Langley, and E. Eisenstadt, Mutation Res. 1983, 121, 25-32). П'ять тестерних штамів *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97, TA98, TA100 і TA102) обробляли тестованою сполукою під час відсутності і в присутності екзогенної системи метаболічної активації (S9). Бактерії попередньо інкубували протягом 1 г, об'єм попередньої інкубації становив 210 мкл (100 мкл нічної культури, 100 мкл суміші S9 (10 % S9) або 100 мкл фосфатного буферного розчину і 10 мкл розчину тестованої сполуки). Нічні культури для тесту ресуспендували в холодному фосфатному буферному розчині. Суміш S9 містить хлорид калію, хлорид магнію, фосфатно-сольовий буферний розчин, НАДФ⁺ і глюкозо 6 фосфат. Пробірки інкубували і струшували протягом 60 хвилин при 37 °С. Після цього додавали 2,2 мл м'якого агару з додаванням L-гістидину і біотину, вміст пробірок перемішували і наливали на чашки Петрі з мінімальним агаром Фогеля-Боннера.

Три чашки-репліки для тестованої сполуки і негативного контролю або дві чашки-репліки для позитивних контрольних зразків інкубували при 37 °С в перевернутому стані протягом 2 днів. Колонії підраховували в електронному вигляді з використанням системи автоматичного аналізу зображення після перевірки ознак токсичності на фоновому газоні. Чашки Петрі, на яких було виявлено осадження або забруднення, підраховували вручну.

Система S9 являє собою метаболічну систему *in vitro*, одержану шляхом центрифугування гомогенатів печінки при 9000 г протягом 20 хвилин. Вона містить ізоформи CYP450, ферменти II фази метаболізму і т. д. У мікросуспензійному тесті Еймса S9 використовують для оцінки мутагенності сполук, для прояву мутагенності яких в деяких випадках потрібна метаболічна активація.

Критерії мікросуспензійного тесту Еймса: позитивний результат визначають як відтворюване дозозалежне збільшення числа колоній ревертантів в щонайменше одному з штамів. Для TA1535 і TA98 порогове значення позитивного результату становить 2-кратне збільшення в порівнянні з контролем. Для TA97, TA100 і TA102 це порогове значення становить 1,5-кратне збільшення.

Результати мікросуспензійного тесту Еймса представлені в таблиці 6. Сполуки за даним винаходом показали негативні результати, що дозволяє припустити відсутність вказівки на мутагенність сполук при тестуванні в мікросуспензійному тесті Еймса.

Таблиця 6

Результати мікросуспензійного тесту
Еймса

Сполука №	Результат тесту Еймса
1-В	негативний
4	негативний
4-А	негативний
4-В	негативний
9	негативний

Таблиця 6

Результати мікросуспензійного тесту
Еймса

Сполука №	Результат тесту Еймса
27	негативний
29-A	негативний
29-B	негативний
34	негативний
39	негативний
70-A	негативний
70-B	негативний
71-A	негативний

Приклад 79. Тест-система інгібування каналів hERG

Тест-система інгібування каналів hERG дозволяє з високою чутливістю ідентифікувати сполуки, що проявляють інгібування hERG, пов'язане з кардіотоксичністю *in vivo*. Іонні канали hERG K⁺ людини клоновані і стабільно експресуються в лінії клітин CHO (яєчника китайського хом'ячка). Клітини CHO_{hERG} використовували в експериментах петч-кламп (з фіксацією потенціалу цілих клітин). Клітини стимулювали напругою, схема розподілення якого активує канали hERG і проводить струм I_{KhERG} (швидкий компонент випрямлюючого калієвого струму каналу hERG). Після стабілізації клітин протягом декількох хвилин реєстрували амплітуду і кінетику I_{KhERG} при частоті стимуляції 0,1 Гц (6 імпульс/хв). Потім в препарати додавали тестовану сполуку в зростаючих концентраціях. Для кожної концентрації робили спробу досягнення стабільного ефекту, який зазвичай досягався в межах 3-10 хв, і в цей момент застосовували найвищу концентрацію. Реєстрували амплітуду і кінетику I_{KhERG} при кожній концентрації лікарського засобу і порівнювали з контрольними значеннями (прийнятими за 100%). (Посилання: Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ, Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc. Res.* 58:32-45, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 5:116-26).

Результати аналізу hERG представлені в таблиці 7. Коефіцієнт безпеки (hERG IC₂₀/EC₅₀) більше 30 дозволяє припустити низький потенціал кардіотоксичності, обумовленої каналами hERG.

Таблиця 7

Результати аналізу hERG і коефіцієнт безпеки

Сполука №	hERG IC ₂₀ (мкМ)	hERG IC ₅₀ (мкМ)	Коефіцієнт безпеки (hERG IC ₂₀ /EC ₅₀)
1-B	>10	>20	> 56
4	>10	>20	> 154
4-A	>10	>20	>149
4-B	>10	>20	>116
9	>10	>20	>833
27	>10	>20	>278
29-A	>10	>20	>526
29-B	>10	>20	>546
34	>10	>20	>333
39	>10	>20	>59
71-A	>10	>20	>75

Приклад 80: Тест-система скринінгу утворення аддукта з глутатіоном (GSH)

Утворення активних метаболітів є небажаною властивістю лікарського засобу в зв'язку з ідіосинкратичними клінічно небажаними реакціями. Утворення аддукта з GSH використовують для оцінки утворення активних метаболітів *in vitro*. Позитивними контрольними сполуками були диклофенак, троглітазон, нефазодон і mGluR5. Контроль розчинником був ДМСО.

5 Інкубація

Всі сполуки, в тому числі позитивні контрольні сполуки і контроль розчинником, інкубували з використанням 96-лункових планшетів з глибокими лунками (Eppendorf) при 20 μ M (додавання 1 мкл 10 мМ вихідного розчину ДМСО) в 450 мкл 0,1 М буферного розчину фосфату натрію при рН 7,4, що містить мікросоми печінки щура (RLM) і мікросоми печінки людини (HLM). Концентрація мікросомального білка становить 1 мг/мл. Для перенесення за допомогою піпетки використовували робот ТЕСАН. Буферний розчин готували при кімнатній температурі шляхом об'єднання 2,62 г $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ і 14,43 г $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, розчинених в H_2O (Millipore, більше 18 МОм) до одержання маси розчину 1000 г (рН 7,4). Після попередньої інкубації протягом 5 хвилин при 37 $^\circ\text{C}$ реакцію запускали додаванням 50 мкл буферного розчину, що містить GSH (100 мМ) і НАДФ-Н (20 мМ). Безпосередньо перед кожним експериментом готували свіжі розчини GSH і НАДФ-Н. Кінцеві концентрації становили 5 мМ для GSH і 1 мМ для НАДФ-Н. Після 60 хвилин інкубації при 37 $^\circ\text{C}$ (струшування при 800 об/хв) реакційну суміш гасили 500 мкл холодного ацетонітрилу і центрифугували при 5000 \times g при 25 $^\circ\text{C}$ протягом 11 хвилин. Перед проведенням аналізу РХ-МС/МС супернатант ділили на дві фракції, 450 мкл і 400 мкл, після чого кожну з них випарювали в потоці N_2 при 35 $^\circ\text{C}$ до об'єму приблизно 150 мкл.

20 Рідинна хроматографія

Очищення зразків і хроматографію аналітів виконували в онлайн-режимі за допомогою установки перемикання колонок ВЕРХ. Для кожного зразка вводили об'єм проби 50 мкл (Shimadzu SILHTC), і на уловлюючу колонку наносили воду, що містить 0,1 % мурашину кислоту (Waters Oasis HLB 2,1 \times 10 мм, 25 мкм) зі швидкістю потоку 0,3 мл/хв. Через 1,5 хв захоплені аналіти змивали (ця дія включала в себе зміну напрямку потоку на уловлюючій колонці) на аналітичну колонку (Waters Atlantis T3 2,1 \times 100 мм, 3 мкм) при загальній швидкості потоку 0,2 мл/хв, починаючи з 95/5 % суміші води, що містить 0,1 % мурашиної кислоти, і ацетонітрилу. Фракцію ацетонітрилу збільшували до 20 % ацетонітрилу між 2 і 2,5 хвилинами, до 70 % через 10 хвилин і до 98 % через 11 хвилин. Через 12 хвилин аналітичну колонку врівноважували до вихідних умов (5 % ацетонітрилу). Уловлюючу колонку промивали ацетонітрилом протягом 1 хвилини при швидкості потоку 1,5 мл/хв і врівноважували протягом 1,25 хвилин водою, що містить 0,1 % мурашину кислоту, при швидкості потоку 1,5 мл/хв. Загальний час хроматографування становив 14 хв на один зразок.

35 Мас-спектрометрія

Використовували триквадрупольний лінійний мас-спектрометр з іонною пасткою 4000 Qtrap, обладнаний джерелом іонізації електророзпиленням (Turbo V), обидва прилади виробництва компанії Applied Biosystems/MDS Sciex. На підставі опублікованого методу Dieckhaus з співавт. (2005) для визначення кон'югатів GSH використовували метод оглядового сканування іонів-попередників (PreIS) в режимі негативного іона. Коротко, проводять оглядове сканування всіх іонів (від 400 до 900 атомних одиниць маси (а.о.м) за 2 секунди) з пошуком іонів-попередників m/z 272 а.о.м, при цьому напруга розпилення іонів становить -4200 В, температура джерела 500 $^\circ\text{C}$, як газової завіси і газу для зіткнень використовують азот. Якщо молекулярна маса вихідної молекули перевищує 500, діапазон сканування змінювали на діапазон від 500 а.о.м. до 1000 а.о.м. за 2 секунди. Для сигналів в оглядовому скануванні, що перевищують 7500 імп/с (тобто приблизно в 5 разів перевищують фоновий сигнал), запускали режим сканування з посиленням дозволом і посиленням скануванням дочірніх іонів, що дозволяло визначати ізотопи і підтверджувати наявність позитивного аддукту GSH на підставі присутності іонів діагностичних фрагментів. Додаткові установки приладу були наступними: Газова завіса: 30 psi, газ CAD: 10 psi, газ 1: 30 psi, газ 2: 50 psi, потенціал декластерізації: -70 В, потенціал на вході: -10 В, енергія зіткнень: -24 В і потенціал осередки на виході -15 В. Обробку даних виконували за допомогою програми аналізу даних Analyst 1.4.2, тобто порівняння досліджуваних і контрольних зразків (розчинник) проводили за допомогою програми Metabolite ID 1.3 (Applied Biosystems/MDS Sciex). (Посилання: Dieckhaus, C.M., Fernandez-Metzler, C.L., King, R., Krolikowski, P.H., and Baillie, T.A. (2005). Negative ion tandem mass spectrometry for the detection of glutathione conjugates. *Chem Res Toxicol* 18, 630-638).

60 Результати для GSH представлені в таблиці 8. Сполуки прикладів даного винаходу не показали наявності сигналу в тест-системі визначення GSH, що вказує на відсутність потенційного утворення активних метаболітів, яке могло б привести до ідіосинкратичної гепатотоксичності.

Таблиця 8

Результати визначення GSH

Сполука №	Результати визначення GSH*
4	Сигнал відсутній
4-A	Сигнал відсутній
4-B	Сигнал відсутній
9	Сигнал відсутній
27	Сигнал відсутній
29-A	Сигнал відсутній
34	Сигнал відсутній
39	Сигнал відсутній
70-A	Сигнал відсутній
70-B	Сигнал відсутній
71-A	Сигнал відсутній

* Сигнал відсутній: утворення аддукта GSH не спостерігається в порівнянні з контролем (ДМСО).

Приклад 81. Порівняння середнього арифметичного концентрації в плазмі крові і фармакокінетичних (ФК) параметрів після внутрішньовенного введення щурам в дозі 1 мг/кг

Для оцінки фармакокінетичних властивостей тестованих сполук проводили їх одноразове введення самцям щурів лінії Wister-Han. Двом групам тварин вводили дозу сполуки шляхом внутрішньовенної (в/в) болюсної ін'єкції. Для групи в/в введення зразки крові (приблизно 20 мл) збирали з яремної вени або з іншого місця через 5 хв, 15 хв, 30 хв, 1 г, 2 г, 4 г, 7 г і 24 годин після введення. Зразки крові поміщали в пробірки, що містять антикоагулянт ЕДТА-К₂, і центрифугували при 5000 об/хв протягом 6 хв при 4 °С для виділення плазми крові із зразків.

Плазму крові, одержану в результаті центрифугування, переносили в чисті пробірки для біологічного аналізу методом РХ/МС/МС. Фармакокінетичні параметри розраховували з використанням некомпартментного модуля програми WinNonlin® Professional 6.2.

Результати ФК параметрів наведені в таблиці 9. У дослідженні ФК у щурів сполук прикладів даного винаходу несподівано показали явно перевершуючий ФК профіль по C₀, CL і AUC в порівнянні з GS-9620 і S-1 з 5-10-кратним перевищенням C₀, 3-5-кратним зниженням системного кліренсу (CL) і 5-10 кратним підвищенням експозиції (AUC). Таким чином, застосування сполук за даним винаходом потенційно може привести до зниження частоти дозування і зниження дози при клінічному застосуванні.

Таблиця 9

Середнє арифметичне концентрації в плазмі крові і ФК параметри

Доза сполуки	Середнє арифметичне концентрації в плазмі крові (нМ)				
	GS-9620*	S-1	Приклад 70-A	Приклад 70-B	Приклад 71-A
Тестована сполука	GS-9620	S-1	Приклад 70-A	Приклад 70-B	Приклад 71-A
Час (г)	в/в (1 мг/кг)	в/в (1 мг/кг)	в/в (1 мг/кг)	в/в (1 мг/кг)	в/в (1 мг/кг)
0,083	170	534	3052	2782	1848
0,25	102	236	1342	1434	1003
0,5	65,4	125	718	862	537
1	48,1	38	354	461	292
2	21,6	9	110	173	115
4	13	НО	20,5	29,1	18,2
8**	4,17	НО	6,28	16,7	НО
24	НО	НО	НО	НО	НО
C ₀ (нМ)	220	534	3052	2782	1848

Середнє арифметичне концентрації в плазмі крові і ФК параметри

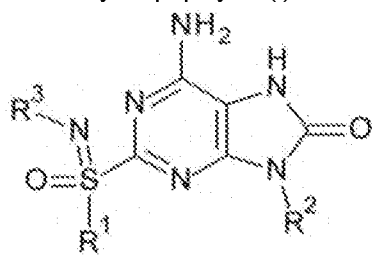
	Середнє арифметичне концентрації в плазмі крові (нМ)				
CL (мл/хв/кг)	205	261	56	48,7	84,6
AUC0-inf (нМ.г)	201	201	1627	1894	1182

*GS-9620 дані доступні з WO2016023511.

**7 г для прикладу 70-А, прикладу 70-В і прикладу 71-А.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I):



5

де:

R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, галоC₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіл або піролідинілC₁₋₆алкіл;

R² являє собою C₁₋₆алкіл, фенілC₁₋₆алкіл, піридинілC₁₋₆алкіл або піримідинілC₁₋₆алкіл, де зазначені фенілC₁₋₆алкіл, піридинілC₁₋₆алкіл і піримідинілC₁₋₆алкіл є незаміщеними або заміщені одним, двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси, ціано, карбокси, карбамоїлу, галоC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкоксикарбонілу, C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і піперидинілкарбонілу;

15

R³ являє собою H;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

2. Сполука за п. 1, де:

R¹ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, циклогексилметил, метоксіетил, метоксипропіл, піролідинілпропіл або трифторетил;

20

R² являє собою ізобутил, бензил, хлорбензил, фторбензил, бромбензил, хлорфторбензил, хлорметилбензил, дихлорбензил, дифторбензил, метилбензил, метоксибензил, ціанобензил, карбамоїлбензил, трифторметилбензил, метилсульфонілбензил, метоксикарбонілбензил, карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піперидинілкарбонілбензил, піролідинілкарбонілбензил, піридинілметил, хлорпіридинілметил, метилпіридинілметил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил;

25

R³ являє собою H;

або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.

3. Сполука за п. 1, де R¹ являє собою C₁₋₆алкіл, галоC₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіл.

30

4. Сполука за п. 3, де R¹ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, трифторетил, метоксіетил або метоксипропіл.

5. Сполука за п. 3, де R¹ являє собою C₁₋₆алкіл.

6. Сполука за п. 2 або п. 5, де R¹ являє собою метил, етил або пропіл.

7. Сполука за п. 6, де R¹ являє собою етил.

8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7, де R² являє собою:

35

фенілC₁₋₆алкіл, де фенілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений атомом галогену, карбамоїлом, C₁₋₆алкілом, карбокси, ціано, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкілсульфонілом і C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіламінокарбонілом;

піридинілC₁₋₆алкіл, де піридинілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений C₁₋₆алкілом;

або

40

піримідинілC₁₋₆алкіл, де піримідинілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений C₁₋₆алкілом.

9. Сполука за п. 8, де R² являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, дифторбензил, ціанобензил, карбоксибензил, метоксибензил, метилсульфонілбензил,

метоксіетиламінокарбонілбензил, піридинілметил, метилпіридинілметил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил.

10. Сполука за п. 9, де R² являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, дифторбензил, карбоксибензил або метилпіридинілметил.

5 11. Сполука за п. 10, де R² являє собою метилбензил або хлорбензил.

12. Сполука за п. 1, де:

R¹ являє собою C₁₋₆алкіл або C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіл;

10 R² являє собою фенілC₁₋₆алкіл, де зазначений фенілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений атомом галогену, карбамоїлом, C₁₋₆алкілом, карбокси, ціано і C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіламінокарбонілом; або

піримідинілC₁₋₆алкіл, де зазначений піримідинілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений C₁₋₆алкілом;

R³ являє собою H.

13. Сполука за п. 12, де:

15 R¹ являє собою метил, етил, пропіл, бутил або метоксіетил;

R² являє собою бензил, метилбензил, хлорбензил, фторбензил, ціанобензил, карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил;

R³ являє собою H.

20 14. Сполука за п. 1, де:

R¹ являє собою C₁₋₆алкіл;

R² являє собою фенілC₁₋₆алкіл, де зазначений фенілC₁₋₆алкіл є незаміщеним або заміщений C₁₋₆алкілом;

R³ являє собою H.

25 15. Сполука за п. 14, де:

R¹ являє собою етил або пропіл;

R² являє собою бензил, хлорбензил або метилбензил;

R³ являє собою H.

16. Сполука за п. 1 або п. 2, вибрана з:

30 6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(2-метоксіетилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

35 6-аміно-9-бензил-2-(бутилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(3-метоксипропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(2,2,2-трифторетилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-бензил-2-(циклогексилметилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

40 6-аміно-2-(3-хлорпропілсульфонімідоїл)-9-[(4-метоксифеніл)метил]-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-метоксифеніл)метил]-2-(3-піролідін-1-ілпропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-2-(метилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(6-хлор-3-піридил)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(2-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

45 6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(3-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону;

3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу;

3-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензаміду;

6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(2-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-2-(метилсульфонімідоїл)-9-(4-піридилметил)-7Н-пурин-8-ону;

50 6-аміно-9-ізобутил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(3-хлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(трифторметил)феніл]метил]-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-бромфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

55 6-аміно-9-[(3,4-дихлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-(3,4-дифторфенілметил)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

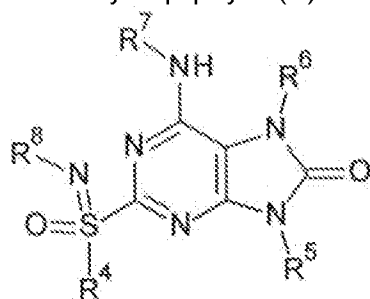
6-аміно-9-[(4-хлор-3-метил-феніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толілметил)-7Н-пурин-8-ону;

6-аміно-9-[(4-хлор-3-фторфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

60 6-аміно-9-[(2,4-дихлорфеніл)метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;

- 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензонітрилу;
 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензаміду;
 6-аміно-9-[[6-метил-3-піридил]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[2-метил-4-піридил]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 5 6-аміно-9-[[3-хлор-4-метил-феніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-метилсульфонілфеніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоату;
 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойної кислоти;
 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]-N-(2-метоксietил)бензаміду;
 10 6-аміно-9-[[4-піперидин-1-карбоніл]феніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-2-(8-пропілсульфонімідоїл)-9-[[4-(піролідин-1-карбоніл)феніл]метил]-7Н-пурин-8-ону;
 6-метил-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(піримідин-5-ілметил)-7Н-пурин-8-ону;
 6-метил-9-[[2-метилпіримідин-5-іл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-хлорфеніл]метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 15 6-аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-ону; і
 6-аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-[[4-фторфеніл]метил]-7Н-пурин-8-ону.
 17. Сполука за будь-яким з пп. 1, 2 або 16, вибрана з:
 6-аміно-9-бензил-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-хлорфеніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 20 6-аміно-9-[[6-хлор-3-піридил]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-фторфеніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-бромфеніл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-2-(пропілсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[6-метил-3-піридил]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 25 метил-4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензоату;
 4-[[6-аміно-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-9-іл]метил]бензойної кислоти;
 6-метил-9-[[2-метилпіримідин-5-іл]метил]-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
 6-аміно-9-[[4-хлорфеніл]метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону; і
 6-аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-ону.
 30 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, вибрана з:
 6-аміно-9-[[4-хлорфеніл]метил]-2-(етилсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону; і
 6-аміно-2-(етилсульфонімідоїл)-9-(пара-толїлметил)-7Н-пурин-8-ону.
 19. Сполука формули (Ia)

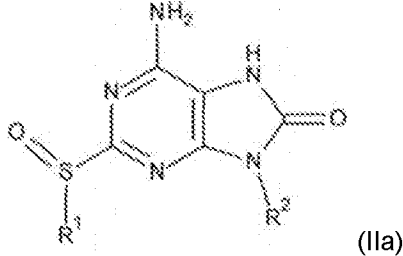


(Ia),

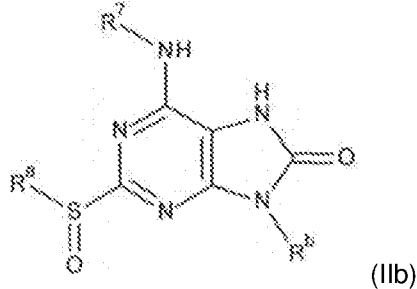
- 35 де:
 R⁴ являє собою C₁₋₆алкіл, галоC₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкілC₁₋₆алкіл, C₁₋₆алкоксіC₁₋₆алкіл або піролідинілC₁₋₆алкіл;
 R⁵ являє собою C₁₋₆алкіл, фенілC₁₋₆алкіл, піридинілC₁₋₆алкіл або піримідинілC₁₋₆алкіл, де
 40 фенілC₁₋₆алкіл, піридинілC₁₋₆алкіл і піримідинілC₁₋₆алкіл є незаміщеними або заміщені одним,
 двома або трьома замісниками, незалежно вибраними з атома галогену, C₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкокси,
 ціано, карбокси, карбамоїлу, галоC₁₋₆алкілу, C₁₋₆алкілсульфонілу, C₁₋₆алкоксикарбонілу, C₁₋₆
 6-алкоксіC₁₋₆алкіламінокарбонілу, піролідинілкарбонілу і
 піперидинілкарбонілу;
 R⁶ являє собою Н або C₁₋₆алкіл-С(О)-C₁₋₆алкіл-;
 45 R⁷ являє собою Н, C₁₋₆алкіл, C₃₋₇циклоалкіл або C₁₋₁₀алкілкарбоніл;
 R⁸ являє собою Н, C₁₋₆алкілкарбоніл, карбоксіC₁₋₆алкілкарбоніл, C₁₋₆алкілоксикарбонілC₁₋₆
 алкілкарбоніл або бензоїл;
 за умови, що R⁶, R⁷ і R⁸ не являють собою Н одночасно;
 або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
 50 20. Сполука за п. 19, де:

- R⁴ являє собою метил, етил, пропіл, бутил, хлорпропіл, циклогексилметил, метоксіетил, метоксипропіл, піролідинілпропіл або трифторетил;
- R⁵ являє собою ізобутил, бензил, хлорбензил, фторбензил, бромбензил, хлорфторбензил, хлорметилбензил, дихлорбензил, дифторбензил, метилбензил, метоксибензил, ціанобензил,
- 5 карбамоїлбензил, трифторметилбензил, метилсульфонілбензил, метоксикарбонілбензил, карбоксибензил, метоксіетиламінокарбонілбензил, піперидинілкарбонілбензил, піролідинілкарбонілбензил, піридинілметил, хлорпіридинілметил, метилпіридинілметил, піримідинілметил або метилпіримідинілметил;
- R⁶ являє собою Н, ацетоксиметил, ацетоксіетил або диметилпропаноїлоксиметил;
- 10 R⁷ являє собою Н, етил, пропіл, ізопропіл, циклопропіл, ацетил, пентаноїл, метилпентаноїл, пропілпентаноїл, етилбутаноїл, метилбутаноїл або диметилпропаноїл;
- R⁸ являє собою Н, ацетил, пентаноїл, карбоксипропаноїл, етоксикарбонілпропаноїл або бензоїл;
- за умови, що R⁶, R⁷ і R⁸ не являють собою Н одночасно;
- 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер.
21. Сполука за п. 19, де R⁴ являє собою C₁₋₆алкіл.
22. Сполука за п. 19, де R⁴ являє собою метил або пропіл.
23. Сполука за будь-яким з пп. 19-22, де R⁵ являє собою фенілC₁₋₆алкіл або піридинілC₁₋₆алкіл, де фенілC₁₋₆алкіл і піридинілC₁₋₆алкіл є незаміщеними або заміщені замісниками в кількості від
- 20 одного до трьох, незалежно вибраними з атома галогену або C₁₋₆алкілу.
24. Сполука за п. 23, де R⁵ являє собою бензил, хлорбензил або метилпіридинілметил.
25. Сполука за будь-яким з пп. 19-24, де R⁷ являє собою Н, C₁₋₆алкіл або C₁₋₁₀алкілкарбоніл.
26. Сполука за п. 25, де R⁷ являє собою Н, етил, пропіл, метилпентаноїл або пропілпентаноїл.
27. Сполука за будь-яким з пп. 19-26, де R⁸ являє собою Н, C₁₋₆алкілкарбоніл або карбоксиC₁₋
- 25 6алкілкарбоніл.
28. Сполука за п. 27, де R⁸ являє собою Н, пентаноїл або карбоксипропаноїл.
29. Сполука за будь-яким з пп. 19-28, вибрана з:
- N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]пентанаміду;
- 30 N-[(6-аміно-9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]ацетаміду;
- N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-метил-оксо-λ⁴-сульфаніліден]ацетаміду;
- 4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксобутанової
- кислоти;
- 4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксобутанової
- 35 кислоти;
- 4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксобутанової
- кислоти;
- етил-4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-3-
- оксобутаноату;
- 40 етил-4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-оксо-
- бутаноату;
- етил-4-[[[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]аміно]-4-
- оксобутаноату;
- N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензаміду;
- 45 N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензаміду;
- N-[(6-аміно-9-бензил-8-оксо-7Н-пурин-2-іл)-оксопропіл-λ⁴-сульфаніліден]бензаміду;
- 9-бензил-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- 6-(етиламіно)-9-[(6-метил-3-піридил)метил]-2-(8-пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- 9-[(4-хлорфеніл)метил]-6-(етиламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- 50 9-бензил-6-(пропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- 9-бензил-6-(ізопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- 9-бензил-6-(циклопропіламіно)-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-8-ону;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]ацетаміду;
- 55 N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]пентанаміду;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-етил-бутанаміду;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-3-метил-бутанаміду;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2-метил-пентанаміду;
- N-[9-[(4-хлорфеніл)метил]-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7Н-пурин-6-іл]-2,2-диметил-
- 60 пропанаміду;

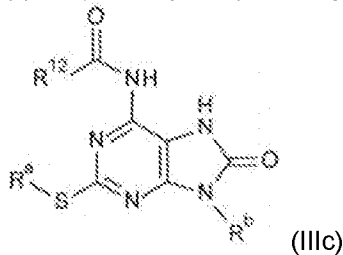
- N-[9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)-7H-пурин-6-іл]-2-пропіл-пентанаміду;
 [6-аміно-9-бензил-2-(метилсульфонімідоїл)-8-оксопурин-7-іл]метилацетату;
 [6-аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]метилацетату;
 [6-аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]метил-2,2-диметилпропаноату; і
 5 1-[6-аміно-9-бензил-8-оксо-2-(пропілсульфонімідоїл)пурин-7-іл]етилацетату.
 30. Спосіб одержання сполуки за будь-яким з пп. 1-29, який включає наступні стадії:
 (а) вводять в реакцію сполуку формули (IIa)



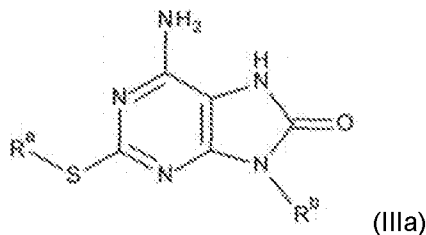
- з реагентом імінування; або
 10 (b) вводять в реакцію сполуку формули (IIb)



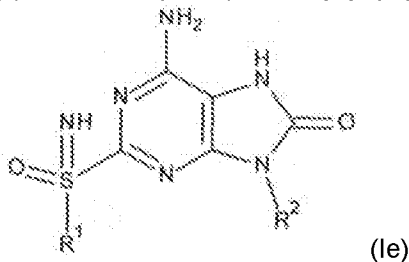
- з реагентом іміну; де R^a являє собою R¹ або R⁴, R^b являє собою R² або R⁵, R⁷ являє собою C₁-
 алкіл або C₃₋₇циклоалкіл; або
 (c) вводять в реакцію сполуку формули (IIIc)



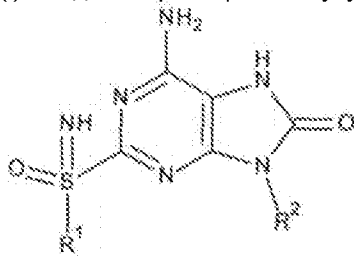
- з окислювачем з подальшою взаємодією з реагентом імінування, де R^a являє собою R¹ або R⁴,
 R^b являє собою R² або R⁵, R¹² являє собою C₁₋₁₀алкіл; або
 15 (d) вводять в реакцію сполуку формули (IIIa)



- з окислювачем з подальшою взаємодією з реагентом імінування, де R^a являє собою R¹ або R⁴,
 R^b являє собою R² або R⁵; або
 20 (e) вводять в реакцію сполуку формули (Ie)



зі складним галогенфіром; або
(f) вводять в реакцію сполуку формули (Ie)



(Ie)

- з ангідридом карбонової кислоти або ацилхлоридом;
де R¹, R², R⁴ і R⁵ є такими, як визначено в будь-якому з пп. 1-29.
- 5 31. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер за будь-яким з пп. 1-29 для застосування як терапевтично активної речовини.
32. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пп. 1-29 і терапевтично інертний носій.
- 10 33. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29 для лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В.
34. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29 для одержання лікарського препарату для лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В.
35. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29 як агоніста TLR7.
- 15 36. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-29 для індукції вироблення інтерферону- α .
37. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер за будь-яким з пп. 1-29 для лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В.
38. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, енантіомер або діастереомер за будь-яким з пп. 1-29, одержана способом за п. 30.
- 20 39. Спосіб лікування або профілактики інфекції вірусу гепатиту В, за яким вводять терапевтично ефективну кількість сполуки, як визначено в будь-якому з пп. 1-29.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Міністерство розвитку економіки, торгівлі та сільського господарства України,
вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601