

і, коли n має значення 2, R може бути однаковим або різним;

Z^1 являє собою алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю або циклоалкіленову групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, яка необов'язково заміщена гідроксильною групою;

X^2 являє собою атом кисню, атом сірки, SO_2 , NR^5 , CO , $CONR^5$, NR^5CO , SO_2NR^5 , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 або NR^5CSNR^6 (де R^5 і R^6 незалежно являє собою атом водню, заміщену або незаміщену алкілну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю і заміщену або незаміщену циклоалкілну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, в якій замісники алкільної групи або циклоалкільної групи вибрані з атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, карбоксильної групи, алкоксикарбонільної групи, що складається з 2-5 атомів вуглецю, карбамойльної групи, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю, циклічної аміногрупи, карбоксильної групи і тетразолільної групи, яка може бути заміщена за допомогою алкільної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю);

Y^1 , Y^2 і Y^3 кожен незалежно являє собою простий зв'язок або алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю;

X^1 являє собою атом кисню, атом сірки, SO_2 , NR^4 (де R^4 являє собою атом водню або алкілну групу) або простий зв'язок;

R^2 являє собою заміщену або незаміщену алкілну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкенільну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкінілну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, або заміщену або незаміщену циклоалкілну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю (де замісник в алкілній групі, алкенільній групі і алкінілній групі вибраний з атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, ацилоксильної групи, що складається з 2-10 атомів вуглецю, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, і діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю і циклічну аміногрупу);

R^1 являє собою атом водню, гідроксильну групу, алкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксикарбонільну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, галогеналкілну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену арильну групу, що складається з 6-10 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену 5-10-членну гетероарильну групу, що включає 1-4 гетероатоми, вибрані з 0-4 атомів азоту, 0-2 атомів кисню або 0-2 атомів сірки, або заміщену або незаміщену циклоалкілну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, і вказаний замісник в арильній групі, гетероарильній групі і циклоалкілній групі вибраний з атома галогену, гідроксильної групи, алкільної групи, що

складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкільної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкілкарбонільної групи, що складається з 2-5 атомів вуглецю, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, і діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю,

і вказана циклічна аміногрупа означає 4-7-членну насичену циклічну аміногрупу, що містить 1-2 гетероатоми, вибрані з 1-2 атомів азоту, 0-1 атомів кисню і 0-1 атомів сірки, яка може бути заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, оксогрупою, алкільною групою, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксильною групою, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкілкарбонільною групою, що складається з 2-5 атомів вуглецю, або алкоксикарбонільною групою, що складається з 2-5 атомів вуглецю,

або його фармацевтично прийнятна сіль.

3. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1 або 2, яке **відрізняється** тим, що X^2 у формулі (1) являє собою атом кисню, атом сірки, NR^5 , SO_2 , NR^5SO_2 або NR^5CONR^6 .

4. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що Y^3 у формулі (1) являє собою простий зв'язок, метилен або етилен.

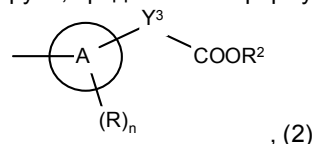
5. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що Z^1 у формулі (1) являє собою алкіленову групу з прямим ланцюгом, що складається з 1-6 атомів вуглецю, яка може бути заміщена гідроксильною групою.

6. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що X^1 у формулі (1) являє собою атом кисню або атом сірки.

7. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що Y^1 у формулі (1) являє собою простий зв'язок або алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю.

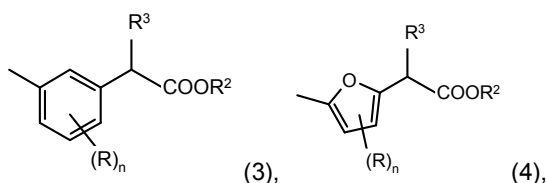
8. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що R^1 у формулі (1) являє собою атом водню, алкоксикарбонільну групу, гідроксильну групу або алкоксильну групу.

9. Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 1, яке **відрізняється** тим, що група, представлена формулою (2) у формулі (1):



де кільце A , R , n , Y^3 і R^2 мають такі ж значення, що у формулі (1),

являє собою групу, яка має формулу (3) або формулу (4):



де R , n і R^2 мають такі ж значення, що у формулі (1), та R^3 являє собою атом водню або алкільну групу.

10. Похідне 8-оксаодиніну або його фармацевтично прийнятна сіль за п. 9, яке **відрізняється** тим, що R^2 являє собою метильну групу або алкільну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, заміщену за допомогою діалкіламіногрупи або циклічної аміногрупи.

11. Похідне 8-оксаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль за пп. 9 або 10, яке **відрізняється** тим, що R^3 являє собою атом водню.

12. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що містить похідне 8-оксоєніну або його фармацевтично прийнятну сіль за будь-яким з пп. 1-11 як активний інгредієнт.

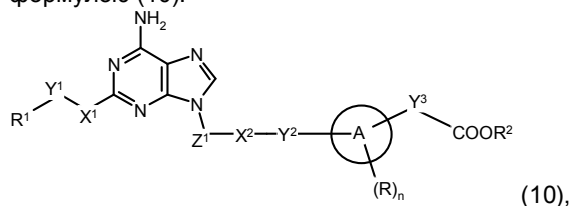
13. Застосування похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі за будь-яким з пп. 1-11 як лікарського засобу.

14. Застосування похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-11 для одержання терапевтичного або профілактичного засобу проти вірусних захворювань, ракових пухлин і алергічних захворювань.

15. Спосіб модулювання імунної реакції, який **від-
різняється** тим, що вводять пацієнту ефективну
кількість похідного 8-оксаденіну або його фарма-
цевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-11.

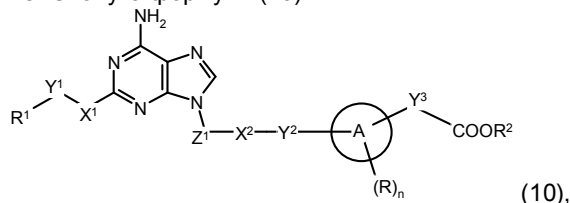
16. Спосіб лікування або профілактики вірусних захворювань, ракових пухлин і алергічних захворювань, який **відрізняється** тим, що вводять пацієнту ефективну кількість похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-11.

17. Спосіб одержання похідного 8-оксоаденіну за будь-яким з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що здійснюють бромовання сполуки, представлені формулою (10):



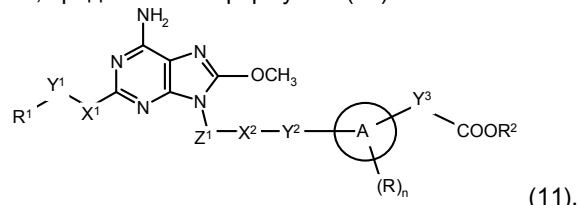
де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z¹ мають такі ж значення, як в пункті 1, взаємодію одержаного продукту з алкоксидом металу та подальшим гідролізом, або гідроліз одержаного продукту.

18. Сполука формули (10):



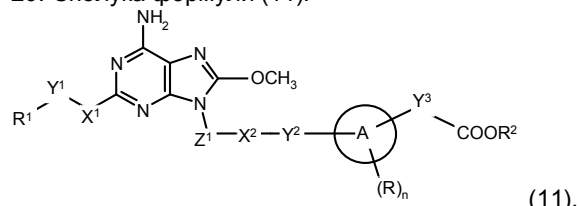
де кільце A , n , R , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z мають такі ж значення, як в пункті 1.

19. Спосіб одержання похідного 8-оксоаденіну, як описано в будь-якому з пп. 1-11, який **відрізняється** тим, що здійснюють зняття захисту із сполуки, представлені формулою (11):



де кільце A , n , R , R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як в пункті 1.

20. Сполука формули (11):



де кільце A , n , R , R^1 , R^2 , X^i , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як в пункті 1.

21. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, яка **відрізняється** тим, що є вибраною з групи, що складається з наступних сполук:

2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-{2-[4-(2-метоксикарбонілетил)феноксі]етил}аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін,
2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін,
метил-3-([2-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]аміно)метилфеніл]ацетат,
3-([2-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]аміно)метилфеніл]оцтова кислота,
метил-3-([3-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метилбензоат,
3-([3-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метилбензойна кислота,
метил-4-([3-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метилбензоат.

метил-4-[3-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2-гідроксипропокси]бензоат, метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил](2-гідроксіетил)аміно]метил)феніл)ацетат, метил-(3-[[4-(6-аміно-2-бутоксі-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-гідроксіетил)аміно]метил)феніл)ацетат, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілфеноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(2-гідроксикарбонілфеноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(2-гідроксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін,

2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілфеноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілметилфеноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[2-(4-(2-гідроксикарбонілметил)феноксі)етил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденін, 2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін і 2-бутоксі-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін.

Даний винахід стосується нового похідного 8-оксоаденіну, корисного як профілактичний або терапевтичний засіб проти вірусних захворювань, алергічних захворювань і т.д.

Інтерферон являє собою ендogenous білок, який відіграє важливу роль в імунній системі ссавців, він не тільки відіграє часткову роль в неспецифічному захисному механізмі в живому організмі, але також значною мірою бере участь в його специфічному захисному механізмі. Фактично, інтерферон використовується в клініці як агент для лікування вірусних хвороб, таких як гепатит В і гепатит С. Низькомолекулярна органічна сполука (інтерферон-індукуючий агент), яка індукуює біосинтез інтерферону, вивчалася в рамках інтерферонкової терапії наступного покоління, і до нього відносяться імідазохінолінове похідне (відноситься до патентного документа 1), і похідне аденіну (відноситься до патентних документів 2 і 3), а також імідазохінолінове похідне. Іміхимод використовувався як зовнішній антивірусний агент для зовнішнього застосування з метою клінічного лікування загострених кондилом.

З іншого боку, Т-клітина, що виконує центральну роль в імунній реакції в живому організмі, класифікується за двома типами - Th1-клітина і Th2-клітина, при цьому в організмі пацієнта, який страждає на алергічне захворювання, надмірна кількість цитокінів, таких як інтерлейкін 4 (IL-4) і інтерлейкін 5 (IL-5) виділяється з Th-2 клітини і, таким чином, сполука, що пригнічує імунну реакцію Th2 клітини, може бути агентом для лікування алергічних захворювань.

Вказане вище імідазохінолінове похідне і похідне аденіну були відомі як переважно активуючі продукування інтерлейкіна 4 (IL-4) і інтерлейкіна 5 (IL-5), так само як індукуючі активність інтерферону і так само були відомі як ефективні засоби при лікуванні алергічного захворювання на тваринних моделях.

Проте існує певне побоювання, що системні несприятливі ефекти, засновані на індукованій активності інтерферону, можуть бути проблемою

після застосування вказаних похідних як протиалергічного засобу.

[Патент 1] US 4 689 338

[Патент 2] WO 98/01448

[Патент 3] WO 99/28321

Розкриття винаходу

Проблема, яка повинна бути вирішена за допомогою даного винаходу, полягає в забезпеченні нового засобу, корисного як імуномодулятор і терапевтичний або профілактичний засіб для лікування або профілактики алергічних захворювань, вірусних захворювань і раку, що містить як ефективний інгредієнт похідне 8-оксоаденіну.

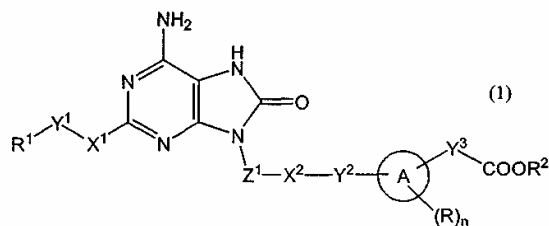
Було проведено детальне вивчення можливостей одержання імуномодулятора, придатного для застосування як терапевтичний або профілактичний засіб для лікування або профілактики алергічних захворювань, таких як астма, вірусних захворювань і раку, щоб знайти похідне 8-аденіну за даним винаходом. А саме, сполука за даним винаходом являє собою імуномодулятор, що володіє імуноактивувальною дією по типу індукції активності інтерферону, пригнічує активність продукування цитокіну, такого як IL-4 і IL-5, ініційованого з Th2-клітки і, таким чином, є ефективним як терапевтичний або профілактичний засіб проти алергічних захворювань, вірусних захворювань і раку.

Даний винахід був здійснений на основі описаних вище фактів.

Переважний варіант за даним винаходом

Даний винахід полягає в наступному:

[1] Похідне 8-оксоаденіну, яке представлено формулою (1):



де кільце А являє собою 6-10-членне ароматичне карбоциклічне кільце або 5-10-членне гетероароматичне кільце;

R являє собою атом галогену, алкільну групу, гідроксиалкільну групу, галогеналкільну групу, алкоксильну групу, гідроксиалкоксильну групу, галогеналкоксильну групу, аміногрупу, алкіламіногрупу, діалкіламіногрупу, або циклічну аміногрупу;

n являє собою ціле число 0-2, і коли n дорівнює 2, R може бути однаковим або різним;

Z¹ являє собою заміщену або незаміщену алкіленову групу, заміщену або незаміщену циклоалкіленову групу;

X² являє собою атом кисню, атом сірки, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ або NR⁵CSNR⁶ (де кожний з R⁵ і R⁶ незалежно являє собою атом водню, заміщену або незаміщену алкільну групу, або заміщену або незаміщену циклоалкільну групу);

Y¹, Y² і Y³ кожен незалежно являє собою простий зв'язок або алкіленову групу;

X¹ являє собою атом кисню, атом сірки, SO₂, NR⁴ (де R⁴ являє собою атом водню або алкільну групу) або простий зв'язок;

R² являє собою атом водню, заміщену або незаміщену алкільну групу, заміщену або незаміщену алкенільну групу, заміщену або незаміщену алкінільну групу або заміщену або незаміщену циклоалкільну групу; і

R¹ являє собою атом водню, гідроксильну групу, алкоксильну групу, алкоксикарбонільну групу, галогеналкільну групу, галогеналкоксильну групу, заміщену або незаміщену арильну групу, заміщену або незаміщену гетероарильну групу або заміщену або незаміщену циклоалкільну групу,

або його фармацевтично прийнятна сіль.

[2] Похідне 8-оксаденіну, як описано вище [1], в якому

кільце А являє собою 6-10-членне ароматичне карбоциклічне кільце, або 5-10-членне гетероароматичне кільце, яке містить 1-4 гетероатоми, вибрані з 0-4 атомів азоту, 0-2 атомів кисню і 0-2 атомів сірки;

R являє собою атом галогену, алкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, гідроксиалкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, гідроксиалкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, аміногрупу, алкіламіногрупу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, діалкіламіногрупу, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю, і циклічну аміногрупу, η являє собою ціле число 0-2, і коли η має значення 2, R може бути однаковим або різним;

Z¹ являє собою алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю або циклоалкіленову групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, яка необов'язково заміщена гідроксильною групою;

X² являє собою атом кисню, атом сірки, SO₂, NR⁵, CO, CONR⁵, NR⁵CO, SO₂NR⁵, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ або NR⁵CSNR⁶ (де R⁵ і R⁶ незалежно являє собою атом водню, заміщену або незаміщену

алкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю і заміщену або незаміщену циклоалкільну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, в якій замісники в алкільній групі або циклоалкільній групі вибрані з атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, карбоксильної групи, алкоксикарбонільної групи, що складається з 2-5 атомів вуглецю, карбамоїльної групи, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю, циклічної аміногрупи, карбоксильної групи і тетразолільної групи, яка може бути заміщена алкільною групою, що складається з 1-6 атомів вуглецю);

Y¹, Y² і Y³ кожен незалежно являє собою простий зв'язок або алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю;

X¹ являє собою атом кисню, атом сірки, SO₂, NR⁴ (де R⁴ являє собою атом водню або алкільну групу), або простий зв'язок;

R² являє собою заміщену або незаміщену алкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкенільну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкінільну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю або заміщену або незаміщену циклоалкільну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю (де замісник в алкільній групі, алкенільній групі і алкінільній групі вибраний з атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, ацилоксильної групи, що складається з 2-10 атомів вуглецю, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю і діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю, і циклічну аміногрупу);

R¹ являє собою атом водню, гідроксильну групу, алкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксикарбонільну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, галогеналкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкоксильну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену арильну групу, що складається з 6-10 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену 5-10-членну гетероарильну групу, що включає 1-4 гетероатоми, вибрані з 0-4 атомів азоту, 0-2 атомів кисню або 0-2 атомів сірки, або заміщену або незаміщену циклоалкільну групу, що складається з 3-8 атомів вуглецю, і вказаний замісник в арильній групі, гетероарильній групі і циклоалкільній групі вибраний з атома галогену, гідроксильної групи, алкільної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкільної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, галогеналкоксильної групи, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкілкарбонільної групи, що складається з 2-5 атомів вуглецю, аміногрупи, алкіламіногрупи, що складається з 1-6 атомів вуглецю і діалкіламіногрупи, в якій кожен алкільний залишок містить 1-6 атомів вуглецю, і вказана циклічна аміногрупа означає 4-7-членну насичену циклічну аміногрупу, що містить 1-2 гетероатомів, вибраних з 1-2 атомів азоту, 0-1 атомів кисню і 0-1

атомів сірки, яка може бути заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, оксогрупою, алкільною групою, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкоксильною групою, що складається з 1-6 атомів вуглецю, алкілкарбонільною групою, що складається з 2-5 атомів вуглецю або алкоксикарбонільну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, у формулі (1), або його фармацевтично прийнятна сіль.

[3] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано вище в [1] або в [2], де X^2 у формулі (1) являє собою атом кисню, атом сірки, NR^5 , SCh , NR^5SO_2 або NR^5CONR^6 .

[4] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з пп. з [1] по [3], де Y^3 у формулі (1) являє собою простий зв'язок, метилен або етилен.

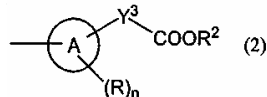
[5] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з пп. з [1] по [4], в якому Z^1 у формулі (1) являє собою алкіленову групу з прямим ланцюгом, що складається з 1-6 атомів вуглецю, яка може бути заміщена гідроксильною групою.

[6] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[5], де X^1 у формулі (1) являє собою атом кисню або атом сірки.

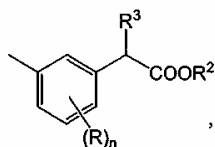
[7] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[6], де Y^1 у формулі (1) являє собою простий зв'язок або алкіленову групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю.

[8] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[7], де R^1 у формулі (1) являє собою атом водню, алкоксикарбонільну групу, гідроксильну групу або алкоксильну групу.

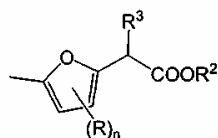
[9] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[8], де група, представлена формулою (2) у формулі (1):



де кільце A, R, n, Y^3 і R^2 мають такі ж значення, що у формулі (1), являє собою групу, яка має формулу (3) або формулу (4):



(3)



(4)

де R, n і R^2 мають такі ж значення, що у формулі (1), і R^3 являє собою атом водню або алкільну групу.

[10] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано вище в [9], де R являє собою метильну групу або алкільну групу, що складається з 2-6 атомів вуглецю, заміщену за допомогою діалкіламіногрупи або циклічної аміногрупи.

[11] Похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятна сіль, як описано вище в [9] або в [10], де R^3 являє собою атом водню.

[12] Фармацевтична композиція, що містить похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятну сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], як активний інгредієнт.

[13] Імуномодулятор, що включає похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятну сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], як активний інгредієнт.

[14] Терапевтичний або профілактичний засіб проти вірусних захворювань, раку або алергічних захворювань, який включає похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятну сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], як активний інгредієнт.

[15] Лікарський засіб для місцевого нанесення, який включає похідне 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятну сіль, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], як активний інгредієнт.

[16] Застосування похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], як лікарський засіб.

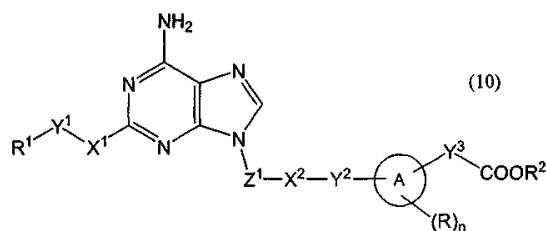
[17] Застосування похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], для одержання імуномодулятора.

[18] Застосування похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], для одержання терапевтичного або профілактичного засобу проти вірусних захворювань, ракових пухлин і алергічних захворювань.

[19] Спосіб модуляції імунної реакції, який включає введення пацієнту ефективної кількості похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11].

[20] Спосіб лікування або профілактики вірусних захворювань, раку і алергічних захворювань, який включає введення пацієнту, ефективної кількості похідного 8-оксоаденіну або його фармацевтично прийнятої солі, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11].

[21] Спосіб одержання похідного 8-оксоаденіну, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], який включає бромовання сполуки, представлені формулою (10):

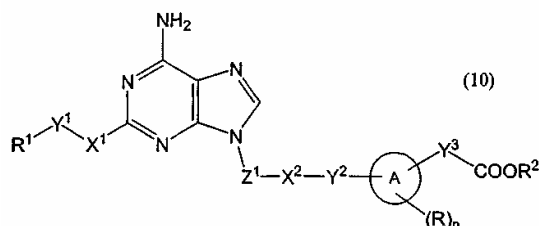


(10)

де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як описано вище в [1],

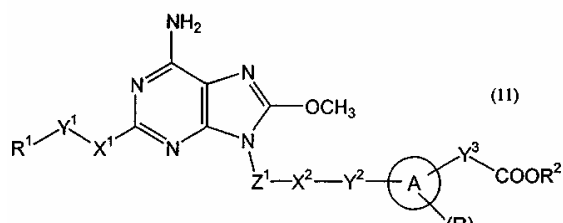
взаємодія одержаного продукту з алкоксидом металу і подальшим гідролізом, або гідролізом одержаного продукту.

[22] Сполука формули (10):



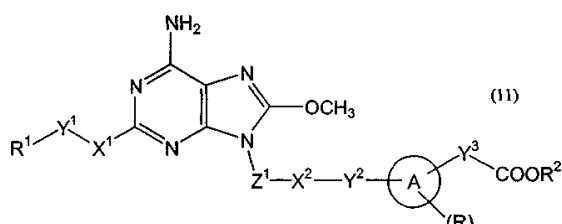
де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z¹ мають такі ж значення, як описано вище в [1].

[23] Спосіб одержання похідного 8-оксоаденіну, як описано в будь-якому з вказаних вище пунктів [1]-[11], який включає зняття захисту із сполуки, представленої формулою (11):



де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z¹ мають такі ж значення, як описано вище в [1].

[24] Сполука формули (11):



де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z¹ мають такі ж значення, як описано вище в [1].

[25] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи, що складається з наступних сполук:

- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[2-[4-(2-метоксикарбонілетил)фенокси]етил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденін,
- 2-Бутокси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін,

2-Бутокси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін,

Метил-[3-([2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]аміно)метил]феніл]ацетат,
[3-([2-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]аміно)метил]феніл]оцтова кислота,

Метил-3-([3-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил]бензоат,

3-([3-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил]бензойна кислота,

Метил-4-([3-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил]бензоат,

4-([3-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил]бензойна кислота,

Метил-(3-([3-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-9Н-пурин-9-іл)пропіл](2-морфолін-4-іл)етил)аміно)метил]феніл]ацетат,

Метил-[3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил]аміно)метил]феніл]ацетат,

Етил-2-[2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етокси]бензоат,

3-(Диметиламіно)пропіл-2-[2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етокси]бензоат,

Метил-3-[4-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил]аміно)сульфоніл]феніл]пропаноат,

3-[4-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил]аміно)сульфоніл]феніл]пропанова кислота,

Метил-(3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-піролідін-1-іл)етил)аміно)сульфоніл]феніл]ацетат,

(3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-Дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-піролідін-1-іл)етил)аміно)сульфоніл]феніл]оцтова кислота,

Метил-(3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-метоксиетил)аміно)сульфоніл]феніл]ацетат,

(3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-Етил)аміно)сульфоніл]феніл]оцтова кислота,

Метил-(3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](метил)аміно)сульфоніл]феніл]ацетат,

(3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](метил)аміно)сульфоніл]феніл]оцтова кислота,

Метил-[3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)сульфоніл]феніл]ацетат,

[3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)сульфоніл]феніл]оцтова кислота,

Метил-[3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)пропіл]аміно}сульфоніл)феніл]ацетат,
Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2-гідроксид-2-метилпропіл)аміно}сульфоніл)феніл]ацетат,
(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2-гідроксид-2-метилпропіл)аміно}сульфоніл)феніл)оцтова кислота,

Метил-[3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил]аміно}сульфоніл)феніл]ацетат,

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2R)-2,3-дигідроксипропіл]аміно}сульфоніл)феніл]ацетат,
[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2R)-2,3-дигідроксипропіл]аміно}сульфоніл)феніл] оцтова кислота,

Метил-3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно}сульфоніл)бензоат,

3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно}сульфоніл) бензойна кислота,

Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}метил)феніл]ацетат,

(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-морфолін-4-ілпропіл]аміно}метил)феніл)оцтова кислота,

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутан-3-іл]аміно}метил)феніл]ацетат,

[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно}метил)феніл]оцтова кислота,

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]ацетат,

[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил]*[3-(2-оксопіролідин-1-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]оцтова кислота,

Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2-морфолін-4-іл)етил]аміно}метил)феніл]ацетат,

(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2-морфолін-4-іл)етил]аміно}метил)феніл)оцтова кислота,

Метил-(3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)пропіл](3-морфолін-4-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]ацетат,

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил][2-(1Н-тетразол-5-іл)етил]аміно}метил)феніл] ацетат,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил]тіо}феніл]ацетат,

(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил]тіо}феніл)оцтова кислота,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил]аміно}феніл]ацетат,

Метил-(3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)пропіл]аміно}феніл]ацетат,

(3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)пропіл]аміно}феніл)оцтова кислота,

Метил-[3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]ацетат,

([3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9Н-пуридин-9-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]оцтова кислота,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно}метил)феніл]ацетат,

(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9Н-пуридин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно}метил)феніл)оцтова кислота,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил]сульфоніл)феніл]ацетат,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил](метил)аміно}метил)феніл]ацетат,

(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил](метил)аміно}метил)феніл)оцтова кислота,

Метил-4-[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)-2-гідроксипропокси]бензоат,

Метил-(3-({[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)етил](2-гідроксиетил)аміно}метил)феніл]ацетат,

Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пуридин-9-іл)бутил](2-гідроксиетил)аміно}метил)феніл]ацетат,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(2-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилбензол-

сульфонамід)бутил]аденін,

2-Бутоксид-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденін,

і

2-Бутоксид-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилфеніла-

мінокарбоніламіно)бутил]аденін.

Даний винахід далі розкритий в деталях.

"Атом галогену" представлений за допомогою фтору, хлору, бромі і йоду, серед яких фтор і хлор є переважними.

"Алкільна група" представлена за допомогою алкільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-10 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метильну групу, етильну групу, пропілну групу, 1-метилетильну групу, бу-

тильну групу, 2-метилпропілну групу, 1-метилпропілну групу, 1,1-диметилетильну групу, пентильну групу, 3-метилбутильну групу, 2-метилбутильну групу, 2,2-диметилпропілну групу, 1-етилпропілну групу, 1,1-диметилпропілну групу, гексильну групу, 4-метилпентильну групу, 3-метилпентильну групу, 2-метилпентильну групу, 1-метилпентильну групу, 3,3-диметилбутильну групу, 2,2-диметилбутильну групу, 1,1-диметилбутильну групу, 1,2-диметилбутильну групу, гептильну групу, 1-метилгексильну групу, 1-етилпентильну групу, октильну групу, 1-метилгептильну групу, 2-етилгексильну групу, нонильну групу і децильну групу, серед яких алкільна група, що складається з 1-6 атомів вуглецю, є переважною і алкільна група, що складається з 1-4 атомів вуглецю, є особливою переважною.

"Циклоалкільна група" представлена за допомогою 3-8-членної моноциклічної циклоалкільної групи, включаючи, особливо, циклопропілну групу, циклобутильну групу, циклопентильну групу, циклогексильну групу, циклогептильну групу і циклооктильну групу.

"Алкенільна група" представлена за допомогою алкенільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-8 атомів вуглецю, що має 1-3 подвійні зв'язки, включаючи, особливо, етенільну групу, 1-пропенільну групу, 2-пропенільну групу, 1-метилетенільну групу, 1-бутенільну групу, 2-бутенільну групу, 3-бутенільну групу, 2-метил-2-пропенільну групу, 1-пентенільну групу, 2-пентенільну групу, 4-пентенільну групу, 3-метил-2-бутенільну групу, 1-гексенільну групу, 2-гексенільну групу і 1-октенільну групу, серед яких алкенільна група, що складається з 2-4 атомів вуглецю є переважною.

"Алкінільна група" представлена за допомогою алкінільної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-8 атомів вуглецю, яка містить 1 або 2 потрійні зв'язки, включаючи, особливо, етинільну групу, 1-пропінільну групу, 2-пропінільну групу, 1-бутинільну групу, 2-бутинільну групу, 3-бутинільну групу, 1-метил-2-пропинільну групу, 1-пентинільну групу, 2-пентинільну групу, 3-пентинільну групу, 5-пентинільну групу, 1-метил-3-бутинільну групу, 1-гексинільну групу, і 2-гексинільну групу, серед яких алкінільна група, що складається з 2-4 атомів вуглецю, є переважною.

"Алкілен" представлений за допомогою алкіленової групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-6 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен, гексаметилен, метилметилен, етилметилен, пропілметилен, 1-метилетилен, 2-метилетилен, 1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, 2,2-диметилтриметилен, 2-метилтетраметилен і 3-метилпентаметилен.

"Циклоалкілен" представлений за допомогою циклоалкілену з 3-8 атомами вуглецю, який являє собою двовалентну групу, що складається з циклоалкану в зазначеній вище циклоалкільній групі, включаючи, особливо, 1,2-циклопропілен, 1,3-циклобутилен,

1,2-циклобутилен, 1,3-циклопентилен, 1,2-циклопентилен, 1,2-циклогексилон, 1,3-

циклогексилон, 1,4-циклогексилон, 1,4-циклогептилен і 1,5-циклооктилен.

"Алкоксильна група" представлена за допомогою алкоксильної групи з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-10 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метоксильну групу, етоксильну групу, пропоксильну групу, 1-метилетоксильну групу, бутоксильну групу, 2-метилпропоксильну групу, 1-метилпропоксильну групу, 1,1-диметилетоксильну групу, пентоксильну групу, 3-метилбутоксильну групу, 2-метилбутоксильну групу, 2,2-диметилпропоксильну групу, 1-етилпропоксильну групу, 1,1-диметилпропоксильну групу, гексилоксильну групу, 4-метилпентилоксильну групу, 3-метилпентилоксильну групу, 2-метилпентилоксильну групу, 1-метилпентилоксильну групу, 3,3-диметилбутоксильну групу, 2,2-диметилбутоксильну групу, 1,1-диметилбутоксильну групу, 1,2-диметилбутоксильну групу, гептилоксильну групу, 1-метилгексилоксильну групу, 1-етилпентилоксильну групу, октилоксильну групу, 1-метилгептилоксильну групу, 2-етилгексилоксильну групу, нонілоксильну групу і децилоксильну групу, серед яких алкоксильна група, що складається з 1-6 атомів вуглецю, є переважною, і алкоксильна група, що складається з 1-4 атомів вуглецю, є особливою переважною.

"Алкільний залишок" в "алкілкарбонільній групі" представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкільної групи. Переважна алкілкарбонільна група являє собою алкілкарбонільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-5 атомів вуглецю, включаючи, особливо, ацетилову групу, пропанойльну групу, бутанойльну групу і 2-метилпропанойльну групу.

"Алкоксиостаток" в "алкоксикарбонільній групі" представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкоксильної групи. Переважна алкоксикарбонільна група являє собою алкоксикарбонільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-5 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метоксикарбонільну групу, етоксикарбонільну групу, пропоксикарбонільну групу, 2-метилетоксикарбонільну групу, бутоксикарбонільну групу і 2-метилпропоксикарбонільну групу.

"Алкільний залишок" в "гідроксиалкільний групі" представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкільної групи. Гідроксиалкільна група включає, особливо, 2-гідроксиетильну групу, 3-гідроксипропілну групу, 4-гідроксибутильну групу і 2-гідроксипропілну групу.

Талогеналкільна група" представлена за допомогою алкільної групи, заміщеної за допомогою тих же самих або різних 1-9 атомів галогену, переважні 1-5 атомів галогену, включаючи, особливо, трифторметильну групу, 2,2,2-трифторетильну групу, 2,2-дифторетильну групу і пентафторетильну групу.

"Алкоксизалишок" в "гідроксиалкоксильній групі" представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкоксильної групи. Гідроксиалкоксильна група включає, особливо, 2-

гідроксиетоксильну групу, 3-гідроксипропоксильну групу, 4-гідроксибутоксильну групу і 2-гідроксипропоксильну групу.

"Галогеналкоксильна група" представлена за допомогою алкоксильної групи, заміщеної за допомогою однакових 1-9 атомів галогену, переважні 1-5 атомів галогену, включаючи, особливо, трифторметоксильну групу, 2,2,2-трифторетоксильну групу, 2,2-дифторетоксильну групу і пентафторетоксильну групу.

"Алкільний залишок" в "алкіламіногрупі" представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкільної групи. Переважна алкіламіногрупа являє собою алкіламіногрупу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-4 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метиламіногрупу, етиламіногрупу, пропіламіногрупу, 2-метилетиламіногрупу і бутиламіногрупу.

Два алкільних залишки в "діалкіламіногрупі" можуть бути однаковими або різними, і алкільний залишок представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкільної групи. Переважна діалкіламіногрупа являє собою діалкіламіногрупу з прямим або розгалуженим ланцюгом, в якій кожен алкільний залишок містить 1-4 атомів вуглецю, включаючи, особливо, диметиламіногрупу, діетиламіногрупу, дипропіламіногрупу, метилетиламіногрупу, метилпропіламіногрупу та етилпропіламіногрупу.

"Циклічна аміногрупа" представлена за допомогою насиченої 4-7-членної циклічної аміногрупи, що включає 1-2 гетероатоми, вибрані з 1-2 атомів азоту, 0-1 атомів кисню і 0-1 атомів сірки, включаючи, особливо, азетидильну групу, піперидильну групу, піперазинильну групу, морфолінильну групу і тіоморфолінильну групу. Циклічна аміногрупа може бути заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, оксогрупою, алкільною групою, алкоксильною групою, алкілкарбонільною групою або алкоксикарбонільною групою.

"Арільна група" представлена за допомогою 6-10-членної арільної групи, включаючи, особливо, фенільну групу, 1-нафтільну групу і 2-нафтільну групу.

"Гетероарильна група" представлена за допомогою 5-10-членної моно- або біциклічної гетероарильної групи, що включає 1-4 гетероатоми, вибрані з 0-2 атомів азоту, 0-1 атомів кисню і 0-1 атомів сірки, включаючи, особливо, фурільну групу, тієнільну групу, піролільну групу, піридинильну групу, індоільну групу, ізоіндоільну групу, хінолільну групу, ізохінолільну групу, піразолільну групу, імідазолільну групу, піримідинільну групу, піразинільну групу, піридазинільну групу, тіазолільну групу і оксазолільну групу. Місце приєднання в гетероарильній групі не являє собою особливо обмеженням, і воно може знаходитися на будь-якому атомі азоту або вуглецю.

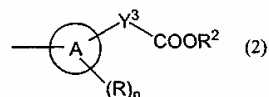
"6-10-Членне ароматичне карбоциклічне кільце" зображено за допомогою кільця A у формулі (1), представленого за допомогою бензолового кільця і нафталінового кільця.

"5-10-Членне гетероароматичне кільце" зображено за допомогою кільця A, представленого за допомогою 5-10-членного моноциклічного або

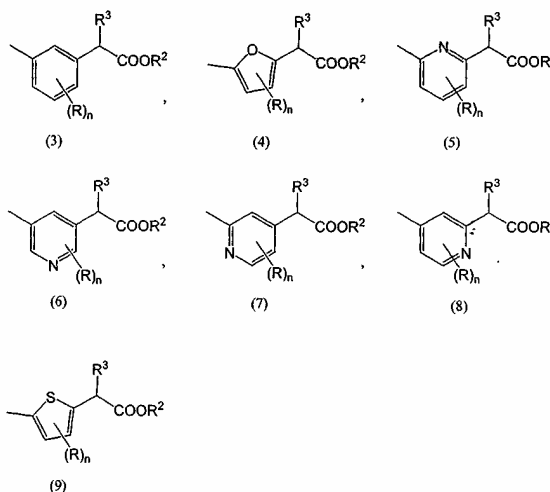
біциклічного гетероароматичного кільця, 1-4 гетероатоми, що містять, вибраних з 0-4 атомів азоту, 0-2 атомів кисню і 0-2 атомів сірки, включаючи, особливо, пірольне кільце, фуранове кільце, тіофенове кільце, піразольне кільце, імідазолільне кільце, оксазолільне кільце, тіазолільне кільце, ізоксазолільне кільце, ізотіазолільне кільце, піридинове кільце, піридазинове кільце, піримідинове кільце, піразинове кільце, триазінове кільце, хінолінове кільце, ізохінолінове кільце, індольне кільце, бензофуранове кільце, бензотіофенове кільце, індазолільне кільце, бензоізоксазолільне кільце, бензоізотіазолільне кільце, бензоімідазолільне кільце, бензоксазолільне кільце, бензотіазолільне кільце, фталазинове кільце, хіназолінове кільце і хиноксазолінове кільце.

Місце приєднання в гетероароматичному кільці не є конкретно обмеженням, і воно може знаходитися на будь-якому атомі азоту або вуглецю. Переважне гетероциклічне кільце, зображене за допомогою кільця A, являє собою піридинове кільце, фуранове кільце, тіофенове кільце, пірольне кільце, індольне кільце і оксазолільне кільце, ще переважнішим являє собою піридинове кільце, фуранове кільце і тіофенове кільце.

Група представлена формулою (2):



де кільце A, R, n, Y³ і R² мають такі ж значення, як описано вище, є однією з переважних, вибраних з групи, що включає наступні формули з (3) по (9):



де n, R і R мають такі ж значення, як вказано вище, і R являє собою атом водню або алкільну групу, переважно атом водню.

У формулі (1), R переважно представлений за допомогою атома галогену, такого як атом фтору і атом хлору, алкільної групи, що складається з 1-4 атомів вуглецю, такий як метальна група та етильна група, алкоксильної групи, що складається з 1-4 атомів вуглецю, така як метоксигрупа і етоксигрупа, галогеналкільної групи, що складається з 1-2 атомів вуглецю, такий як трифторметильна група, дифторметильна група і 2,2,2-трифторетильна група, галогеналкоксильної групи, що складається

з 1-2 атомів вуглецю, такий як трифторметоксигрупа, дифторметоксигрупа і 2,2,2-трифторетоксигрупа, діалкіламіногрупи, що складається з 1-5 атомів вуглецю, такий як диметиламіногрупа, діетиламіногрупа, етилметиламіногрупа і дипропіламіногрупа, і циклічної аміногрупи, такий як морфоліногрупа, піперидиногрупа, піперазиногрупа і піролідіногрупа, і циклічна аміногрупа може бути заміщена атомом галогену, гідроксильною групою, алкільною групою, алкоксильною групою, алкілкарбонільною групою або алкоксикарбонільною групою.

У формулі (1), n являє собою переважно 0 або 1.

У заміщеній або незаміщеній алкільній групі, заміщеній або незаміщеній алкенільній групі, заміщеній або незаміщеній алкінільній групі і заміщеній або незаміщеній циклоалкільній групі, представлений за допомогою R^2 у формулі (1), замісник представлений за допомогою атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, ацилоксильної групи, аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи і циклічної аміногрупи.

Ацилоксигрупа, представлена за допомогою ацилоксильної групи, що складається з 2-10 атомів вуглецю, включаючи заміщену або незаміщену алкілкарбонілоксильну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкенілкарбонілоксильну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену алкінілкарбонілоксильну групу, що складається з 2-5 атомів вуглецю, заміщену або незаміщену арилкарбонілоксильну групу і заміщену або незаміщену гетероарилкарбонілоксильну групу. Алкіл, алкеніл і алкініл у вказаній вище алкілкарбонілоксигрупі, алкенілкарбонілоксигрупі і алкінілкарбонілоксигрупі представлені за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, алкільної групи, алкенільної групи і алкінільної групи, відповідно.

Замісник в заміщеній алкілкарбонілоксигрупі, алкенілкарбонілоксигрупі і алкінілкарбонілоксигрупі представлений за допомогою атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи і арильної групи.

Арильний залишок у вказаній вище арилкарбонілоксигрупі, представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, арильної групи. Гетероарил у вказаній вище гетероарилкарбонілоксигрупі, представлений за допомогою тієї ж самої, що вказана вище, гетероарильної групи. Замісник у вказаній вище заміщеній арильній групі і гетероарильній групі, представлений за допомогою атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, галогеналкільної групи, галогеналкоксильної групи, алкілкарбонільної групи, аміногрупи, алкіламіногрупи і діалкіламіногрупи.

Замісник в заміщеній або незаміщеній алкільній групі в групах R^5 і R^6 у формулі (1), представлений за допомогою атома галогену, гідроксильної групи, алкоксильної групи, карбоксильної групи, алкоксикарбонільної групи, карбамоільної групи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи, циклічної аміногрупи, карбоксильної групи і тетразолільної групи, яка може бути заміщена за допомогою алкільної групи, в якій групи R^5 і R^6 можуть бути заміщені

одним або більше замісників, переважно 1-3 замісниками.

Циклічна аміногрупа включає, особливо, піперидиногрупу, піперазиногрупу, піролідіногрупу, морфоліногрупу, тіоморфоліногрупу, піролідон-1-ільну групу і сукцинімід-1-ільну групу, 4-гідроксипіперидиногрупу і 4-метилпіперидиногрупу.

R^2 переважно являє собою атом водню, алкільну групу, що складається з 1-4 атомів вуглецю, ацилоксиалкільну групу, або алкільну групу, що складається з 1-6 атомів вуглецю, заміщену за допомогою аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи або циклічної аміногрупи. Ацилоксиалкільна група представлена, особливо, за допомогою ацетоксиметильної групи, 1-ацетоксиетильної групи і бензоїлоксиметильної групи. Крім того, переважно R являє собою металеву групу, або алкільну групу, що складається з 1-4 атомів вуглецю, заміщену за допомогою аміногрупи, алкіламіногрупи, діалкіламіногрупи або циклічної аміногрупи.

Сполука формули (1), в якій R^2 являє собою атом водню, також може бути застосована як синтетична проміжна сполука, для сполуки, в якій R^2 має значення, за винятком атома водню. Сполука формули (1), в якій R^2 являє собою атом водню, також придатна як засіб для лікування або профілактики або визначення фармакокінетики сполуки, в якій R^2 не являє собою атом водню, оскільки вказане вище відповідає метаболіту останнього.

У формулі (1), Y^2 переважно являє собою простий зв'язок або алкіленову групу з прямим ланцюгом, що складається з 1-4 атомів вуглецю, включає, особливо, метилен, етилен, триметилен і тетраметилен.

У формулі (1), Y^3 переважно являє собою простий зв'язок або алкілен з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-4 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен і метилметилен.

У формулі (1), X^2 переважно являє собою атом кисню, $NHSO_2$, $NHCONH$ і NR^5 .

У формулі (1), Z^1 переважно являє собою алкілен з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-5 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен і пентаметилен, 2-метилметилен, 2-метилетилен, 1-метилетилен, 2-метилпропілен і 2,2-диметилпропілен. Ще більш переважно, Z^1 являє собою етиленом, триметилен і тетраметилен. Алкілен може бути заміщений за допомогою гідроксильної групи, оксогрупи, і т.д.

У формулі (1), коли X^1 являє собою NR^4 , R^4 переважно являє собою атом водню і алкільну групу, що складається з 1-3 атомів вуглецю, більш переважно, атом водню і металеву групу. X^1 переважно являє собою атом кисню і атом сірки, більш переважно, атом кисню.

У формулі (1), Y^1 переважно являє собою алкілен, що складається з 1-6 атомів вуглецю, включаючи, особливо, метилен, етилен, триметилен, тетраметилен, пентаметилен і гептаметилен, більш переважно, алкілен з прямим ланцюгом з 1-5 атомами вуглецю.

У формулі (1), R^1 переважно являє собою атом водню, гідроксильну групу, з прямим або розгалуженим ланцюгом, алкоксильну групу, що складається з 1-4 атомів вуглецю, алкоксикарбонільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-5 атомів вуглецю, галогеналкільну групу, що складається з 1 або 2 атомів вуглецю, галогеналкоксильну групу, що складається з 1 або 2 атомів вуглецю і заміщену або незаміщену арильну групу. Арильна група переважно являє собою фенільну групу.

Замісник в заміщеній арильній групі і заміщений гетероарильній групі, представлений за допомогою атома галогену, гідроксильної групи, алкільної групи, алкоксильної групи, галогеналкільної групи, галогеналкоксильної групи, алкілкарбонільної групи, аміногрупи, алкіламіногрупи і діалкіламіногрупи.

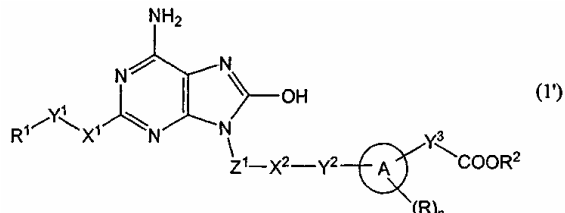
Більш переважно R^1 являє собою атом водню, гідроксильну групу, алкоксильну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 1-4 атомів вуглецю і алкоксикарбонільну групу з прямим або розгалуженим ланцюгом, що складається з 2-5 атомів вуглецю.

Як вказано вище, алкоксильна група, особливо, представлена за допомогою метоксильної групи і етоксильної групи. Як вказано вище, алкоксикарбонільна група, особливо, представлена за допомогою метоксикарбонільної групи і етоксикарбонільної групи. Як вказано вище, галогеналкільна група, особливо, представлена за допомогою трифторметильної групи. Як вказано вище, галогеналкоксильна група, особливо, представлена за допомогою трифторметоксильної групи.

Похідне аденіну за даним винаходом, відповідно до типу замісника, включає все таутмери, геометричні ізомери, стереоізомери та їх суміші.

А саме, у випадку, коли являє собою один або більше число асиметричних атомів вуглецю в сполуці формули (1), існують діастереомери і оптичні ізомери, а також суміші і окремі діастереомери та оптичні ізомери також включені в даний винахід.

Крім того, похідне аденіну представлено формулою (1) і його таутмери являють собою хімічні еквіваленти та похідне аденіну за даним винаходом включає таутмери. Особливо, таутмер являє собою гідроксисполуку, представлену формулою (Г):

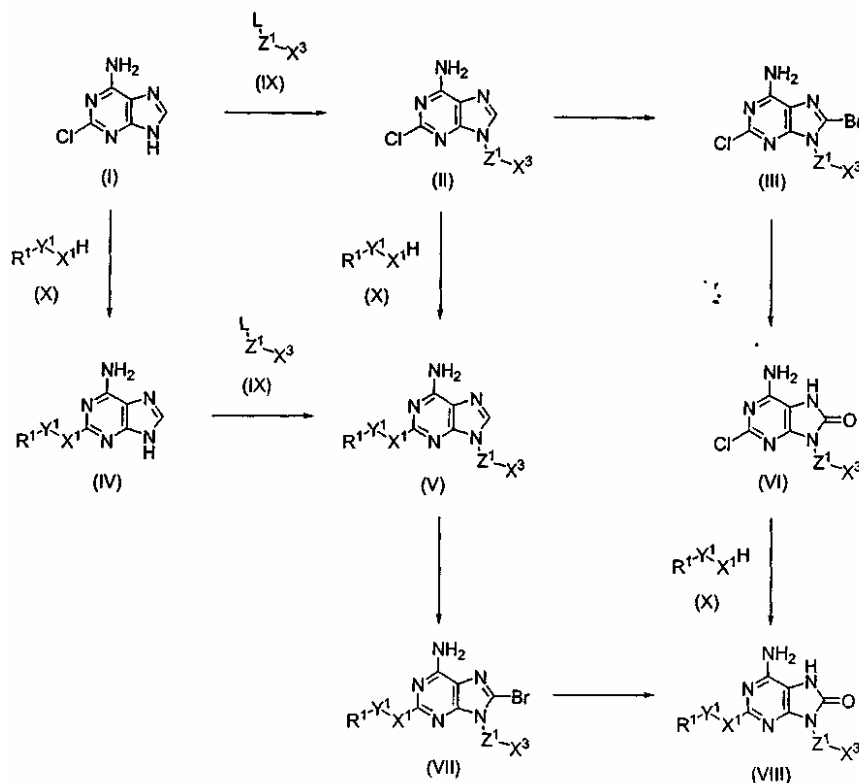


де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище.

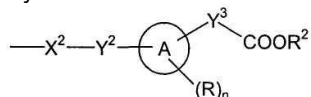
Фармацевтично прийнятна сіль представлена кислотнo-адитивною сіллю і основнo-адитивною сіллю. Кислотнo-адитивна сіль, наприклад, сіль мінеральної кислоти, така як гідрохлорид, гідробромід, сульфат, гідройодид, нітрат і фосфат, і сіль органічної кислоти, така як цитрат, оксалат, ацетат, форміат, пропіонат, бензоат, трифторацетат, малеат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат і п-толуолсульфонат та основнo-адитивна сіль, представлена за допомогою солі мінеральної основи, такої як сіль натрію, сіль калію, сіль кальцію, сіль магнію і сіль амонію, сіль органічної основи, така як триетиламонійна сіль, триетаноламонійна сіль, сіль піридинію і діізопропіламонійна сіль, і, крім того, основна або кисла сіль амінокислоти, така як аргінінова сіль, сіль аспарагінової кислоти і сіль глютамінової кислоти. Сполука, представлене формулою (1) може бути гідратом і сольватом, таким як етанолат.

Сполука, представлена формулою (1) може бути одержана за допомогою наступних способів. Початкові сполука, не розкриті нижче, можуть бути одержані за допомогою способу, аналогічного наступному способу або за допомогою відомого способу або аналогічного способу.

Спосіб одержання 1



де L являє собою групу, що уходить, і R¹, Y¹, X¹ і Z¹ мають такі ж значення, як вказано вище, і X³ являє собою групу, представлену наступною формулою:



де кільце A, n, R, R², X², Y² і Y³ мають такі ж значення, як вказано вище), що уходить груп, аміногрупу, гідроксильну групу, меркаптогрупу, карбоксильну групу або групу сульфонової кислоти.

Сполука формули (II) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (I) із сполукою формули (IX) в присутності основи.

Як основа може бути використаний приготований карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, гідрид металу, такий як гідрид натрію, алкоксид металу, такий як трет-бутилат калію. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як чотирьоххлористий вуглець, хлороформ і хлористий метилен, ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, і апротонний розчинник, такий як диметилформамід, диметилсульфоксид і ацетонітрил. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 0°C до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (III) може бути одержана шляхом бромовання сполуки формули (II). Як засіб бромовання може бути використаний бром, гідропербромна кислота і N-бромсукцинімід. В реакцій-

не середовище може бути додане допоміжна речовина, таке як ацетат натрію. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як чотирьоххлористий вуглець, хлористий метилен і дихлоретан, ефір, такий як діетиловий ефір, оцтова кислота і дисульфід вуглецю. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 0°C до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (VI) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (III) з алкоксидом металу, таким як метилат натрію, з подальшою обробкою в кислих умовах.

Як розчинник при взаємодії з алкоксидом металу, використаний ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, апротонний розчинник, такий як диметилформамід і спирт, такий як метанол, відповідний застосуванню алкоксиду металу. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Як кислота для застосування при обробці кислотою, може бути використана мінеральна кислота, така як соляна кислота, бромоводнева кислота і сірчана кислота, і органічна кислота, така як трифтороцтова кислота. Як розчинник використовують ефір, такий як діетиловий ефір і тетрагідрофуран, апротонний розчинник, такий як диметилформамід і ацетонітрил, а також спирт, такий як метанол і етанол. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (VIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (VI) із сполукою формули (X).

Якщо X^1 являє собою NR^4 , реакцію проводять в присутності або за відсутності основи. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію і органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін і 4-диметиламінопіридин. Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, спирт, такий як пропанол і бутанол і апротонний розчинник, такий як диметилформамід. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 50°C до приблизно 200°C . Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника.

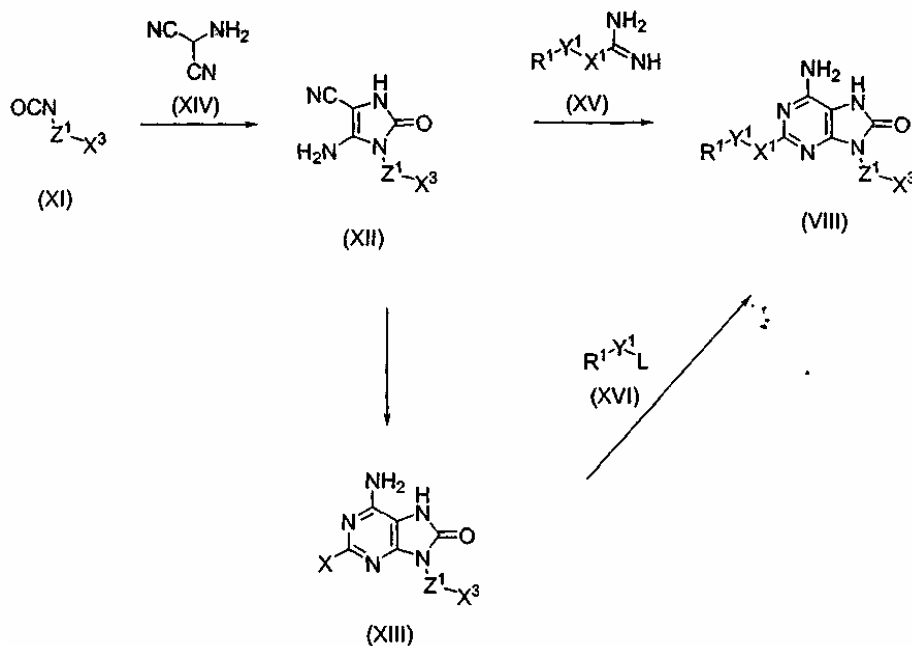
Якщо X^1 являє собою атом кисню або атом сірки, реакцію проводять в присутності основи. Як основа може бути використаний лужний метал, такий як натрію і калій, і гідрид лужноземельного металу, такий як гідрид натрію. Як розчинник може

бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, і апротонний розчинник, такий як диметилформамід і диметилсульфоксид. Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 50°C до 200°C .

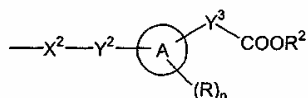
Якщо X^1 являє собою SO_2 , проміжну сполуку, в якій відповідний X^1 являє собою атом сірки, окиснюють за допомогою оксону (zareєстрована торгова марка) або м-хлорпербензойної кислоти (mCPBA).

В процесі одержання сполуки формули (VIII) із сполуки формули (I), сполука формули (V) може також бути синтезована із сполуки формули (II) відповідно до способу, аналогічного представленому вище, або сполука формули (VIII) може також бути одержана шляхом синтезу сполуки формули (V) із сполуки формули (I) через одержання сполуки формули (IV) з перетворенням одержаного продукту на сполуку формули (VII), яку потім перетворюють на сполуку за винаходом.

Спосіб одержання 2



де L являє собою групу, що уходить, R^1 , Y^1 , X^1 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище, X являє собою аміногрупу, гідроксильну групу або меркаптогрупу, і X^3 являє собою групу, представлену наступною формулою:



де кільце A , n , R , R^2 , X^2 , Y^2 і Y^3 мають такі ж значення, як вказано вище, групу, що уходить, аміногрупу, гідроксильну групу, меркаптогрупу, карбоксильну групу або групу сульфонової кислоти.

Сполука формули (XII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XI) із сполукою формули (XIV) в присутності основи.

Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметиламінопіридин, алкоксид металу, такий як метилат натрію. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як хлористий метилен, ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, спирт, такий як метанол і етанол, і апротонний розчинник, такий як диметилформамід, диметилсульфоксид і ацетонітрил. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 0°C до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (VIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XII) із сполукою формули (XV) в присутності або за відсутності основи.

Як основа може бути використана неорганічна основа, включаючи карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметиламінопіридин, алкоксид металу, такий як метилат натрію. Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, спирт, такий як метанол і етанол, і апротонний розчинник, такий як толуол, диметилформамід і диметилсульфоксид. Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

В процесі одержання сполуки формули (VIII) із сполуки формули (XII), сполука формули (VIII) може також бути одержана шляхом синтезу сполуки формули (XIII), з подальшою взаємодією вказаної сполуки із сполукою формули (XVI).

Якщо X являє собою аміногрупу, сполука формули (XIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XII) з гуанідіном в присутності або за відсутності основи.

Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметиламінопіридин, алкоксид металу, такий як метилат натрію.

Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, спирт, такий як метанол і етанол, і апротонний розчинник, такий як толуол, диметилформамід і диметилсульфоксид. Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Якщо X являє собою гідроксильну групу, сполука формули (XIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XII) з сечовиною в присутності або за відсутності основи. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметидамінопіридин, і алкоксид металу, такий як метилат натрію.

Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, спирт, такий як метанол і етанол, і апротонний розчинник, такий як толуол, диметилформамід і диметилсульфоксид. Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції

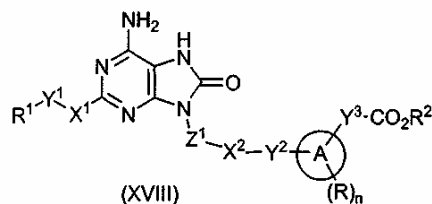
вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Якщо X являє собою меркаптогрупу, сполука формули (XIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XII) з бензоїлізотіоціанатом в присутності або за відсутності основи, з подальшою циклізацією. У реакції з бензоїлізотіоціанатом, як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, і органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметиламінопіридин. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як хлористий метилен, ефір, такий як тетрагідрофуран і 1,4-діоксан і апротонний розчинник, такий як диметилформамід і диметилсульфоксид. Температуру реакції вибирають в інтервалі від 0°C приблизно до температури кипіння розчинника.

У реакції циклізації, як основа може бути використаний гідроксид лужного металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію і алкоксид металу, такий як метилат натрію і трет-бутилат калію. Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран, спирт, такий як етанол і 2-пропанол, а також апротонний розчинник, такий як диметилформамід і диметилсульфоксид. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (VIII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XIII) із сполукою формули (XVI) в присутності основи. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію, гідроат металу, такий як гідрид натрію, органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін, піридин і 4-диметиламінопіридин і алкоксид металу, такий як трет-бутилат калію. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як чотирихлористий вуглець, хлороформ і хлористий метилен, ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан і апротонний розчинник, такий як диметилформамід, диметилсульфоксид і ацетонітрил. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 0°C приблизно до температури кипіння розчинника.

Спосіб одержання 3



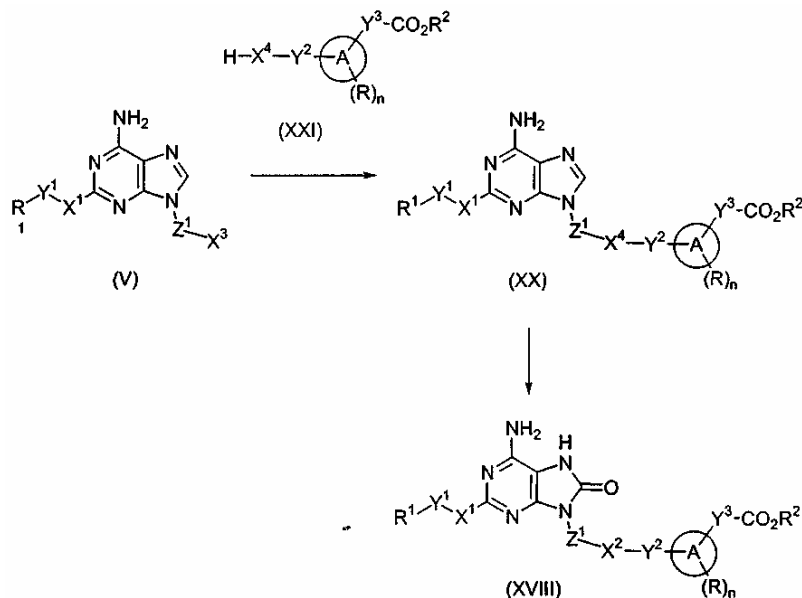
де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z¹ мають такі ж значення, як вказано вище.

Якщо X³ являє собою групу, що уходить, аміногрупу, гідроксильну групу, меркаптогрупу, карбоксильну групу або групу сульфенової кислоти у

вказаних вище сполуках формул з (II) по (XVI), кожне з них може бути відповідно перетворено на сполуку формули (XVIII) у відповідності до способу, відомого середньому спеціалісту. Ці способи розкриті, наприклад, в "Comprehensive Organic

Transformations, R.3. Lalock (VCH Publishers, Inc. 1989)". Вказані способи в застосуванні до сполук за винаходом розкриті нижче.

(I) Випадок, коли X^3 являє собою групу, що уходить



де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище, і X^4 являє собою атом кисню, атом сірки або NR^5 .

Сполука формули (XX) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (V) (де X^3 являє собою групу, що уходить) із сполукою формули (XXI).

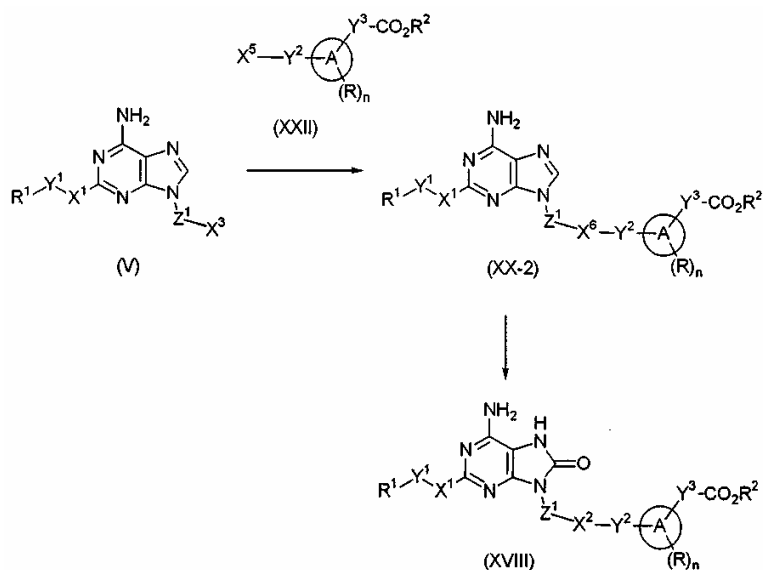
Якщо X^4 являє собою NR^5 , реакцію проводять в присутності або за відсутності основи. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію, гідроксид металу, такий як гідроксид натрію і гідроксид калію і органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін і 4-диметиламінопіридин. Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран і 1,4-діоксан і диглім, спирт, такий як пропанол і бутанол і апротонний розчинник, такий як диметилформамід, диметилсульфоксид або ацетонітрил. Ре-

акція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Якщо X^4 являє собою атом кисню або атом сірки, реакцію проводять в присутності основи. Як основа може бути використаний лужний метал, такий як натрію або калію або гідрид лужноземельного металу, такий як гідрид натрію. Як розчинник може бути використаний ефір, такий як тетрагідрофуран і 1,4-діоксан і диглім і апротонний розчинник, такий як диметилформамід або диметилсульфоксид. Реакція може бути здійснена за відсутності розчинника. Температуру реакції вибирають в інтервалі від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

(2) Випадок, коли X^3 являє собою аміногрупу

i) Випадок, коли X^2 являє собою NR^5CO , NR^5SO_2 , NR^5CONR^6 або NR^5CSNR^6



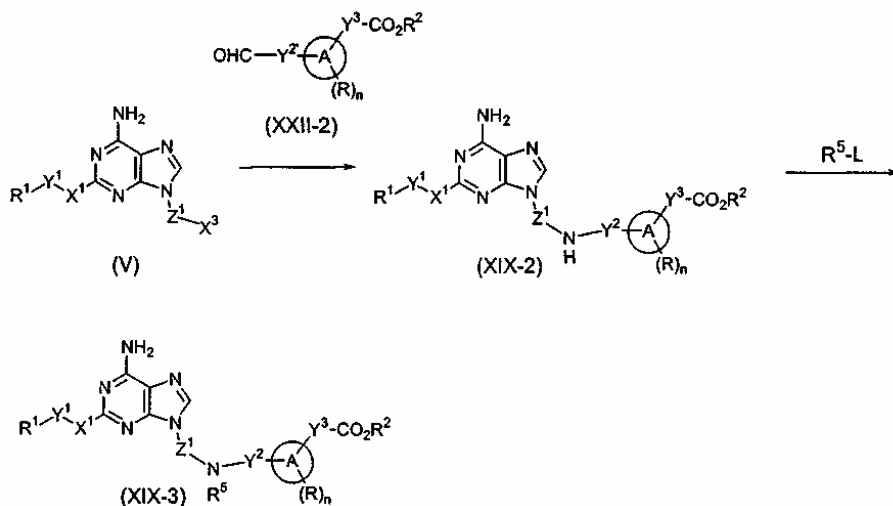
де кільце A, n, R, R¹, R², X¹, X², Y¹, Y², Y³ і Z мають такі ж значення, як вказано вище, X⁵ являє собою COCl, SO₂Cl, NCO або NCS, і X⁶ являє собою NR⁵CO, NR⁵SO₂, NR⁵CONR⁶ або NR⁵CSNR⁶.

Сполука формули (XX) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (V) (де X³ являє собою аміногрупу) із сполукою формули (XXII) в присутності або за відсутності основи. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію і органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін і 4-диметиламінопіридин. Як

розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як чотирьоххлористий вуглець, хлороформ і хлористий метилен, ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан і апротонний розчинник, такий як толуол і ксилол. Температуру реакції вибирають в інтервалі приблизно від 0 °C приблизно до температури кипіння розчинника.

ii) Випадок, коли X² являє собою NR⁵

Сполука формули (XIX-2) або сполука формули (XIX-3), яке відповідає формули (1), може бути одержана за допомогою наступного способу.

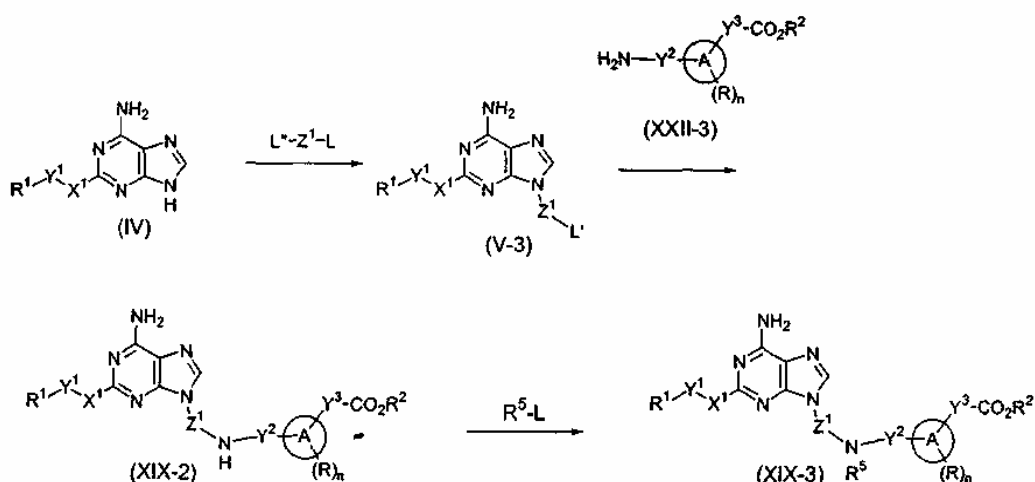


де кільце A, n, R, R¹, R², R⁵, X¹, X², Y¹, Y², Y³, Z¹ і L мають такі ж значення, як вказано вище, і Y² об'єднують з метиленом, щоб представляти Y².

Сполука формули (XIX-2) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (V) з альдегідом формули (XXII-2), використовуючи поновлюючий агент, такий як боргідрид натрію (NaBH₄) в розчиннику, такому як метанол. Якщо R⁵ має значення, за винятком атома водню, сполука форму-

ли (XIX-3) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XIX-2) з алкілюючим реагентом, таким як галогенований алкільний реагент в присутності основи, такої як карбонат калію в розчиннику, такому як ацетонітрил або диметилформамід.

Сполука формули (XIX-2) або сполука формули (XIX-3) також можуть бути одержані за допомогою наступного способу.

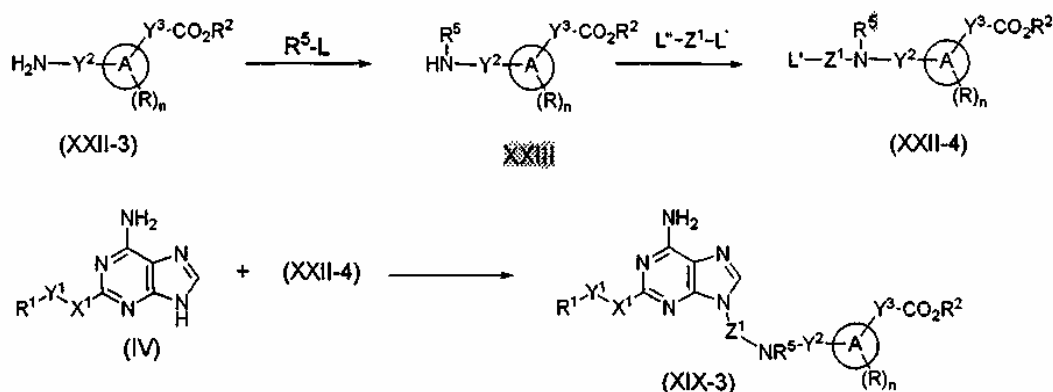


де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 і L'' мають такі ж значення, як вказано вище, і L' і L'' являє собою однаковими або різними, і являє собою групу, що уходить.

Сполука формули (V-3) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (IV) із сполукою, представленою у вигляді $L''-Z^1-L'$, таким як дигалогід алкілена в присутності основи, такої як карбонат калію в розчиннику, такому як диметил-

формамід. Сполука формули (XIX-2) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (V-3) із сполукою формули (XXII-3) в тих же самих умовах. Сполука формули (XIX-2) перетворюють на сполуку формули (XIX-3), де R^5 має значення, за винятком водню, за допомогою способу, аналогічного способу, представленому вище.

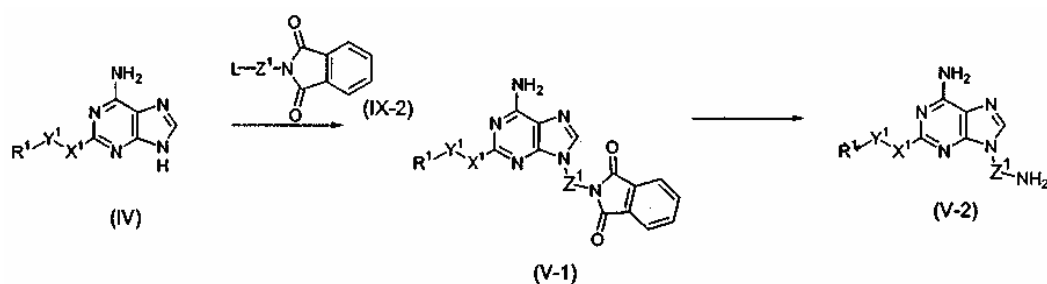
Сполука формули (XIX-3) може бути також одержана за допомогою наступного способу.



де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 , Z^1 і L'' мають такі ж значення, як вказано вище.

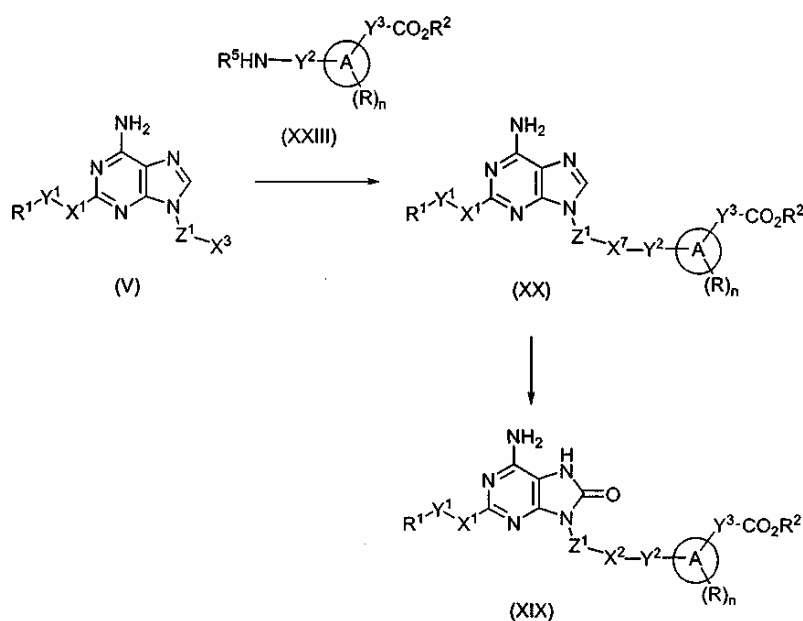
Сполука формули (XXII-4) може бути одержана шляхом алкілювання сполуки формули (XXII-3) за допомогою 2-х етапного процесу. Сполука формули (XIX-3) може бути одержана шляхом конденсації сполуки формули (XXII-4) із сполукою формули (IV) в присутності основи, такої як карбонат калію в розчиннику, такому як диметилформамід. У випадку сполуки формули (XIX-3), де R^5 являє собою атом водню, сполука формули (XXII-4) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XXII-3) із сполукою, представленою у вигляді $L''-Z^1-L'$, такою як дигалогенід алкілену.

Аміногрупа в сполуці формули (V) може бути захищеною, якщо необхідно, і захисна група з аміногрупи може бути видалена з одержанням сполуки формули (V), де X^3 являє собою аміногрупу. Наприклад, сполука формули (V-1) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (IV) із сполукою формули (IX-2) в присутності основи, такої як карбонат калію в розчиннику, такому як диметилформамід. Одержана сполука може бути оброблена гідрaziном в розчиннику, такому як етанол з одержанням сполуки формули (V-2), а саме сполуки формули (V), де X^3 являє собою аміногрупу.



де R^1 , X^1 , Y^1 , Z^1 і L мають такі ж значення, як вказано вище.

(3) Випадок, коли X^3 являє собою карбоксильну групу або групу сульфенової кислоти



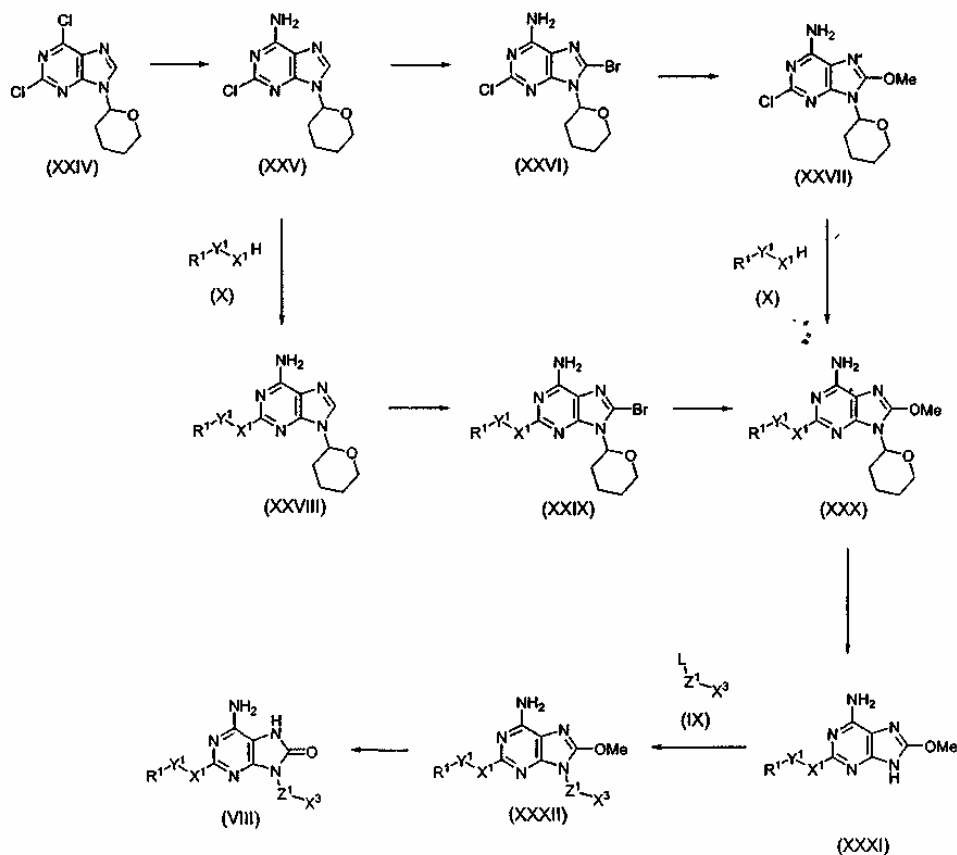
де кільце A , n , R , R^1 , R^2 , R^5 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище, і X^7 являє собою CONR^5 або SO_2NR^5 .

Сполука формули (XX) може бути одержана шляхом перетворення сполуки формули (V), де X^3 являє собою карбоксильну групу або групу сульфенової кислоти, на галогенангідрид кислоти, з подальшою взаємодією вказаної сполуки із сполукою формули (XXIII) в присутності або за відсутності основи. Як галогенувальний засіб може бути застосований тіонілхлорид, фосфорилхлорид, пентахлорид фосфору і трихлорид фосфору. Як розчинник може бути використаний галогенований вуглеводень, такий як чотирихлористий вуглець, хлороформ і хлористий метилен, ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, а також апротонний розчинник, такий як толуол і ксилол. Температуру реакції вибирають в інтерва-

лі приблизно від 0°C приблизно до температури кипіння розчинника. Як основа може бути використаний карбонат лужного металу, такий як карбонат натрію і карбонат калію, карбонат лужноземельного металу, такий як карбонат кальцію і органічна основа, така як триетиламін, діізопропілетиламін і 4-диметиламінопіридин.

Кожна стадія, описана в способі одержання 3 може бути проведена з використанням будь-якої із сполук в способі одержання 1 або 2 як початкового продукту, наскільки це не перешкоджає стадіям одержання, після представленої стадії одержання, і може бути проведена за допомогою будь-якої з реакційних схем, описаних в способі одержання 1 або 2. Крім того, в способі одержання 3, сполука формули (XX) може бути перетворена на сполуку формули (XIX) за допомогою способу, описаного в способі одержання 1.

Спосіб одержання 4



де L являє собою групу, що уходить, і R^1 , Y^1 , X^1 , Z^1 і X^3 мають такі ж значення, як вказано вище.

Сполука формули (XXV) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XXIV) з аміаком у водному розчині, органічному розчиннику або суміші води і органічного розчинника.

Органічний розчинник включає спирт, такий як метанол, етанол, пропанол і бутанол, ефір, такий як тетрагідрофуран, 1,4-діоксан і диглім, апротонний розчинник, такий як ацетонітрил. Температуру реакції вибирають з інтервалу, наприклад, від кімнатної температури до приблизно 200°C. Для проведення реакції може необов'язково бути використаний реакційна судина, такий як автоклав.

Сполука формули (XXVI) може бути одержана за допомогою способу, аналогічного способу проведення синтезу сполуки формули (III), з використанням сполуки формули (XXV).

Сполука формули (XXVII) може бути одержана шляхом взаємодії сполуки формули (XXVI) з метилом натрію.

Як органічний розчинник використовують ефір, такий як діетиловий ефір, тетрагідрофуран і 1,4-діоксан, апротонний розчинник, такий як диметилформамід і спирт, такий як метанол.

Температуру реакції вибирають, наприклад, з інтервалу від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Крім того, сполука формули (XXVII) може бути одержана шляхом обробки сполуки формули

(XXVI) водним лужним розчином, що містить метанол.

Як водний лужний розчин використовують водний розчин гідроксиду лужного металу, такого як розчин гідроксиду натрію і гідроксиду калію. Температуру реакції вибирають, наприклад, з інтервалу від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (XXXI) може бути одержана за допомогою способу, аналогічного способу проведення синтезу сполуки формули (VIII), з використанням сполуки формули (XXVII) в способі одержання 1.

Крім того, на стадії від сполуки формули (XXV) до сполуки формули (XXXI), сполуку формули (XXVIII) одержують відповідно до способу, аналогічного способу, представленою вище, і вказану сполуку перетворюють на сполуку формули (XXIX). Сполука формули (XXXI) може також бути одержана із сполуки формули (XXIX).

Сполука формули (XXXI) може бути одержана шляхом обробки сполуки формули (XXXI) трифтороцтовою кислотою в розчиннику, такому як метанол.

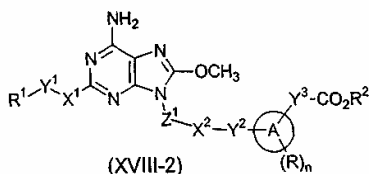
Сполука формули (XXXII) може бути одержана, з використанням сполуки формули (XXXI) за допомогою способу, аналогічного способу проведення синтезу сполуки формули (II) із сполуки формули (I), або синтезом сполуки формули (V) із сполуки формули (IV) в способі одержання 1.

Сполука формули (VIII) може бути одержана шляхом обробки кислотою сполуки формули (XXXII).

Як кислота може бути використана, наприклад, мінеральна кислота, така як соляна кислота, бромоводнева кислота і сірчана кислота, а також органічна кислота, така як трифтороцтова кислота.

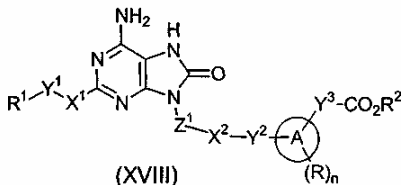
Як розчинник може бути використана, наприклад, вода і суміш води та органічного розчинника. Органічний розчинник представлений ефіром, таким як діетиловий ефір і тетрагідрофуран, апротонним розчинником, таким як диметилформамід і ацетонітрил, а також спиртом, таким як метанол і етанол. Температуру реакції вибирають, наприклад, з інтервалу від кімнатної температури приблизно до температури кипіння розчинника.

Сполука формули (XXXII), де X^3 являє собою групу, що уходить, аміногрупу, гідроксильну групу, меркаптогрупу, карбоксильну групу або групу сульфенової кислоти, може бути перетворена на сполуку формули (XVIII-2):



де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище,

шляхом використання способу, описаного в згаданому вище способі одержання 3. Після цього сполуку формули (XVIII-2) піддають зняттю захисту з метоксильної групи шляхом обробки кислотою, згаданою вище, щоб одержати сполуку формули (XVIII):



де кільце A, n, R, R^1 , R^2 , X^1 , X^2 , Y^1 , Y^2 , Y^3 і Z^1 мають такі ж значення, як вказано вище.

Сполука формули (XXXII) може також бути піддана зняттю захисту з метоксильної групи шляхом згаданої вище обробки кислотою з одержанням 8-оксосполуки формули (VIII), після чого сполуку формули (VIII) перетворюють на сполуку формули (XVIII), шляхом використання способу одержання 3.

У випадку похідного аденіну за даним винаходом, для його проміжної сполуки або початкової сполуки, що містить функціональну групу, реакцію із збільшення кількості атомів вуглецю, реакцію із введення замісника або реакцію з перетворення функціональної групи можна проводити необов'язково відповідно до звичайного способу, відомого середньому спеціалісту в даній стадії, а саме на проміжній стадії в кожному із способів одержання, описаних в способі одержання 1 або 2. З цією метою можуть бути використані способи, описані у "JIKKE n KAGAKU-KOZA (edited by NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN)", або "Comprehensive

Organic Transformation, R.3. Lalock (VCH Publishers, Inc. 1989)". Реакція із збільшення атомів вуглецю включає способи, що містять перетворення ефірної групи на гідроксиметильну групу, використовуючи поновлюючий агент, такий як літію алюмінію гідрид, введення групи, що уходить, з наступним введенням ціаногрупи. Реакція з перетворення функціональної групи включає реакцію ацилювання або сульфонілювання з використанням галогенангідриду, сульфонілгалогіду, і т.д., реакцію взаємодії з алкілувальним засобом, таким як галогенований алкіл, реакцію гідролізу, реакцію з утворення C-C зв'язку, таку як реакція за Фріделем-Крафтсом (Friedel-Crafts) і реакція за Віттігом (Whrig), а також реакцію окислення, реакцію відновлення, і т.д.

Якщо сполука за даним винаходом або його проміжна сполука містить функціональну групу, таку як аміногрупу, карбоксильну групу, гідроксильну групу і оксогрупу, спосіб захисту і зняття захисту може необов'язково бути використаний. Переважна захисна група, спосіб захисту і зняття захисту описано детально в "Protective Groups in Organic Synthesis 2nd Edition (John Wiley & Sons, Inc.; 1990)", і т.д.

Сполука формули (1) за даним винаходом і проміжна сполука для її одержання може бути очищена за допомогою способу, відомого середньому спеціалісту. Наприклад, очищення може бути проведена за допомогою хроматографії на колонці (тобто, хроматографія на колонці з силікагелем або іонообмінна хроматографія) або перекристалізацією. Як розчинник для перекристалізації, наприклад, може бути використаний спирт, такий як метанол, етанол і 2-пропанол, ефір, такий як діетиловий ефір, складний ефір, такий як етилацетат, ароматичний вуглеводень, такий як бензол і толуол, кетон, такий як ацетон, вуглеводень, такий як гексан, апротонний розчинник, такий як диметилформамід і ацетонітрил, вода і суміші двох або більше розчинників. Як інший спосіб очищення, може бути використаний спосіб з тих, які описані в "JIKKE n KAGAKU-KOZA (edited by NIHON KAGAKU-KAI, MARUZEN) Vol.1", і т.д.

Якщо сполука формули (1) за даним винаходом містить один або більше асиметричних атомів вуглецю, її одержання може бути здійснене шляхом використання початкового продукту, що включає вказані асиметричні атоми вуглецю, або шляхом введення асиметричних атомів вуглецю впродовж стадій одержання. Наприклад, у випадку оптичного ізомеру вказану сполука може бути одержана шляхом використання оптично активного початкового продукту або шляхом проведення оптичного розділення на відповідному етапі стадій одержання. Спосіб оптичного розділення може бути здійснений за допомогою діастереомерного способу, що включає надання сполуці формули (1) або її проміжній сполуці можливості утворити сіль з оптично активною кислотою (тобто, монокарбонною кислотою, такою як мигдалева кислота, N-бензилоксиаланін і молочна кислота, дікарбонною кислотою, такою як винна кислота, одіізопропіліденвинна і яблучна кислота, сульфеновою кислота, такою як камфорсульфенова кислота

і бромкамфорсульфонова кислота) в інертному розчиннику (тобто, спирті, такому як метанол, етанол і 2-пропанол, ефірі, такому як діетиловий ефір, складному також шляхом утворення солі з оптично активним аміном (тобто, органічний амін, такий як α -фенетиламін, хінін, хінідин, цинхонідин, цинхонін і стрихнін).

Якщо сполука формули (1) або її проміжна сполука містить функціональну групу, таку як карбоксильна група, сполука за винаходом може бути одержана також шляхом утворення солі з оптично активним аміном (тобто, органічний амін, такий як α -фенетиламін, хінін, хінідин, цинхонідин, цинхонін і стрихнін).

Інтервал температур для утворення солі вибирають від кімнатної температури до температури кипіння розчинника. Для того, щоб збільшити оптичну чистоту, температуру переважно один раз збільшують до температури кипіння розчинника. Після відновлення солі, одержаної шляхом фільтрування, вихід може бути необов'язково збільшений шляхом охолодження. Кількість оптично активної кислоти або аміну становить від близько 0,5 до близько 2,0 еквівалентів, переважно близько 1 еквівалента, по відношенню до субстрату. Оптично активна сіль з високою оптичною чистотою може бути одержана необов'язково за допомогою перекристалізації з інертного розчинника (тобто, спирт, такий як метанол, етанол і 2-пропанол, ефір, такий як діетиловий ефір, складний ефір, такий як етилацетат, вуглеводень, такий як толуол, апротонний розчинник, такий як ацетонітрил, а також суміші двох або більше розчинників), якщо необхідно, оптично розчинна сіль може бути перетворена на вільну форму шляхом обробки кислотою або основою за допомогою звичного способу.

Похідне 8-оксоаденіну і його фармацевтично прийнятна сіль за даним винаходом придатне як імунomodулятор і, таким чином, є корисним як терапевтичний і профілактичний засіб для лікування або профілактики захворювань, при яких необхідна активізація імунної реакції, тобто пов'язаних з аномальною імунною реакцією (зокрема, аутоімуними захворюваннями і алергічними захворюваннями) та різних інфекцій і ракових пухлин. Наприклад, похідне 8-оксоаденіну і його фармацевтично прийнятна сіль є придатною як терапевтичний і профілактичний засіб для лікування або профілактики захворювань, згаданих нижче в (1)-(8).

1. Респіраторні захворювання: астма, включаючи бронхіальну, алергічну, обумовлену внутрішніми факторами, обумовлену зовнішніми факторами, астму фізичного навантаження, спричинену лікарськими засобами (включаючи НПВП, такі як аспірин і індометацин); інтермітуючу і персистуючу, включаючи всі ступені тяжкості, і гіперчутливість дихальних шляхів, обумовлена іншими причинами; хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ); бронхіт, включаючи інфекційний і еозинофільний бронхіт; емфізема; бронхоектатична хвороба; муковісцидоз; саркоїдоз; легень фермера і схожі захворювання; пневмоніт гіперчутливості; фіброз легень, включаючи криптогенний фіброзний альвеоліт, ідіопатичний інтерстиціаль-

ний пневмоніт, фіброзні ускладнення протипухлинної терапії і хронічні інфекційні захворювання, включаючи туберкульоз, аспергільоз та інші грибові інфекції; ускладнення пересадки легень; васкуліти і тромботичні захворювання судин легень, легенева гіпертензія; проти кашльова дія, включаючи лікування хронічного кашлю, пов'язаного із запальними і секреторними патологічними станами дихальних шляхів, і ятрогенного кашлю; гострий і хронічний риніт, включаючи спричинений лікарськими засобами риніт і вазомоторний риніт; цілорічний і сезонний риніт, включаючи нервовий риніт (поліноз); поліпоз носової порожнини; гостра вірусна інфекція, включаючи звичну простуду та інфекцію, обумовлену респіраторно-синцитіальним вірусом, грипом, коронавірусом (включаючи SARS) і аденовірусом.

2. (Шкіра) псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматози і реакції гіперчутливості сповільненого типу; фіто- і фотодерматити; себорейний дерматит, герпетиформний дерматит, плаский лишай, склерозуючий і атрофічний лишай, гангренозна піодермія, саркоїд шкіри, дискоїдний червоний вовчак, пухирчатка, пемфігоїд, бульозний епідермоліз, кропивниця, ангіоневротичний набряк, васкуліти, токсична еритема, шкірна еозинофілія, осередкова alopecія, чоловіче облисіння, синдром Звіта, синдром Вебера-Крістіана, поліморфна еритема, інфекційний та неінфекційний целюліт, панікуліт, шкірна лімфома, немеланомний рак шкіри та інші диспластичні захворювання; спричинені ліками розлади, включаючи локальний лікарський висип.

3. (Очі) блефарит; кон'юнктивіт, включаючи цілорічний і весняний алергічний кон'юнктивіт; запалення райдужної оболонки ока; передній і задній увеїт; хороїдит; аутоімунні, дегенеративні або запальні розлади, що вражають сітківку; офтальміт, включаючи симпатичний офтальміт, саркоїдоз; інфекції, включаючи вірусні, грибові і бактеріальні.

4. (Сечостатеві, як у чоловіків, так і у жінок) нефрит, включаючи інтерстиціальний і гломеруло-нефрит; нефротичний синдром; цистит, включаючи гострий і хронічний (інтерстиціальний) цистит і хронічну язву сечового міхура, гострий і хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит і сальпінгіт; вульвовагініт; хвороба Пейроні, еректильна дисфункція.

5. (Відторгнення алотрансплантату) гостре і хронічне, наприклад, після пересадки нирки, серця, печінки, легкого, кісткового мозку, шкіри або рогівки, або внаслідок переливання крові; або хронічна хвороба «трансплантат проти хазяїна».

6. Інші аутоімунні і алергічні розлади, включаючи ревматоїдний артрит, синдром подразненого кишечника, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, тиреоїдит Хашимото, хворобу Грейвса, адисонову хворобу, цукровий діабет, ідіопатичну тромбоситопенічну пурпуру, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE синдром, антифосфоліпідний синдром, синдром Сезарі.

7. (Онкологія) лікування розповсюджених злоякісних захворювань, включаючи рак простати, молочної залози, легень, яєчників, підшкорміркової

залози, тонкої і товстої кишок, шкомірку, шкіри і пухлини мозку, а також злоякісні захворювання кісткового мозку (включаючи лейкомію) і лімфопроліферативної системи, такі як ходжкінська і неходжкінська лімфома; включаючи профілактику і лікування метастазів і рецидивів пухлини і паранеопластичних синдромів.

8. (Інфекційні захворювання) вірусні захворювання, такі як загострені кондиломи, прості бородавки, підошовні бородавки, гепатит В, гепатит С, простий герпес, контагіозний моллюск, натуральна віспа, ВІЛ, ЦМВ, інфекція, викликана вірусом вітряної віспи, риновірусом, аденовірусом, коронавірусом, грип, парагрип; бактерійні хвороби, такі як туберкульоз, інфекція, спричинена *Mycobacterium avium*, проказа; інші інфекційні захворювання, такі як грибові захворювання, інфекції, обумовлені хламідіями, кандидоз, аспергильоз, криптококковий менінгіт, інфекція спричинена *Pneumocystis carinii*, криптоспоридіоз, гістоплазмоз, токсоплазмоз, інфекція, викликана трипаносомами, лейшманіоз.

Похідні 8-оксоаденіну або їх фармацевтично прийнятні солі також можуть бути використані як ад'юванти вакцин.

Похідне 8-оксоаденіну за даним винаходом або його фармацевтично прийнятна сіль демонструє інтерферон-індукуючу дію та/або переважну дію на вироблення ІЛ-4 і ІЛ-5, і таким чином являє собою лікарський засіб, що володіє імуномодуючою активністю, специфічною по відношенню до Т-клітин хелперів 1-го типу (Th1 cell)/Т-клітин хелперів 2-го типу (Th2 cell), тобто переважним є їх застосування як профілактичного або лікувального засобу при астмі, обумовленій клітинами Th2, і алергічних захворюваннях, таких як алергічний риніт, алергічний кон'юнктивіт і атопічний дерматит. Крім того, за рахунок імуностимулюючої дії, такої як індукція інтерферону- β і інтерферону- γ , вказана сполука є придатною як профілактичний або лікувальний засіб при злоякісній пухлині, вірусних захворюваннях, спричинених зараженням такими вірусами, як віруси гепатиту В, гепатиту С, ВІЛ і вірус папіломи людини (HPV), а також при інфекціях, викликаних бактеріями, і дерматозах, таких як псоріаз.

Сполука за даним винаходом не обмежується лікарською формою і може вводитися як всередину, так і парентерально. Лікарська форма для перорального введення може бути представлена капсулами, порошками, пігулками, гранулами, дрібнозернистим препаратом, сиропами, розчинами, суспензіями і т.д.; лікарська форма для парентерального застосування може бути представлена препаратом для ін'єкцій, крапельних вливань, очними краплями, препаратом для ректального введення, інгаляційними засобами, спреями (наприклад, спреї, аерозолі, рідина/суспензія для картриджного спрею в інгаляторах та інсуфляторах), лосьйонами, гелями, мазями, кремами, препаратами для кризьшкірного введення, трансмукозальними препаратами, розчинами для зрошування порожнини носа, вушними краплями, пластирами, трансдермальними пластирами, катаплазмами, порошками для зовнішнього застосу-

вання і т.п. Ці препарати можуть бути приготовані відомим способом, з можливим використанням традиційних носіїв, наповнювачів, зв'язувальних речовин, змашувальних речовин, стабілізаторів, антисептиків, ароматизаторів і т.д. Відповідно можуть бути використані два або більше фармацевтичних носіїв.

Серед препаратів для введення всередину, рідкі лікарські форми, такі як емульсії і сиропи, можуть бути виготовлені з використанням додаткових речовин, включаючи воду; цукор, такий як сахароза, сорбіт, фруктоза; гліколь, такий як поліетиленгліколь і пропіленгліколь; масло, таке як кунжутна олія, оливкова олія і соєва олія; антисептик, такий як ефір *n*-гідроксibenзойної кислоти; ароматизатор, такий як полунишний ароматизатор і ароматизатор м'яті перцевої. Тверді лікарські форми, такі як капсули, пігулки, порошки і гранули можуть бути виготовлені з використанням таких наповнювачів, як лактоза, глюкоза, сахароза і маніт; дезінтегранти, такі як крохмаль і натрію альгінат; змашуючі засоби, такі як стеарат магнію і тальк; зв'язуючі речовини, такі як полівінілетианол, гідроксипропілцелюлоза і желатин; сурфактант, такий як складний ефір жирної кислоти; пластифікатор, такий як гліцерин.

Рідкі лікарські форми, такі як препарати для ін'єкцій, краплинних вливань, очні краплі і вушні краплі, як препарати для парентерального введення, можуть бути виготовлені переважно у вигляді стерильного ізотонічного рідкого препарату. Наприклад, препарати для ін'єкцій можуть бути виготовлені з використанням водного середовища, такого як сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину і розчину глюкози. Препарат для ректального введення може бути виготовлений з використанням носія, такого як масло какао, звично у вигляді супозиторіїв.

Мазі, креми і гелі містять сполуку за даним винаходом звичайно в кількості 0,01-10% (об.), в них може бути доданий відповідний загусник для водної або масляної основи та/або желувальний агент та/або розчинник. Основа може бути представлена водою та/або маслом, таким як рідкий парафін, рослинна олія, така як арахісова олія і рицинова олія, розчинником, таким як поліетиленгліколь і т.д. Загусник і желеутворюючий агент можуть бути представлені м'яким парафіном, стеаратом алюмінію, кетостеариновим спиртом, поліетиленгліколем, баранячим жиром, бджолиним воском, карбоксиполіметиленом і похідними целюлози та/або гліцерилмоностеаратом та/або неіоногенними емульгаторами.

Лосьйони містять сполуку за даним винаходом звичайно в кількості 0,01-10% (об.), і можуть бути виготовлені з використанням водної або масляної основи, і звичайно містять емульгатори, стабілізатори, диспергувальні агенти, інгібітори преципітації і також загусники.

Порошки для зовнішнього застосування містять сполуку за даним винаходом звичайно в кількості 0,01-10% (об.), і можуть бути приготовані з використанням відповідної порошкової основи, такий як тальк, лактоза і крохмаль.

Препарати для крапельного вливання можуть бути виготовлені з використанням водних і неводних основ, і можуть містити диспергувальні агенти, солюбілізуювальні агенти, інгібітори преципітації або антисептики.

Спреї можуть бути виготовлені у водному розчині або суспензії з використанням відповідного рідкого пропелента, або в аерозолі, розподілюваному з ємності з високим тиском, такий як інгальтор з дозатором.

Аерозолі, придатні для інгаляції, можуть бути суспензією або водним розчином, і звичайно містять сполуку за даним винаходом та відповідний пропелент, такий як фторвуглець, воденьмісний хлорфторвуглець та їх суміш, зокрема, гідрофторалкан, особливе 1,1,1,2-тетрафторетан, 1,1,1,2,3,3,3-гептафтор-*n*-пропан або їх суміш. Аерозолі можуть при необхідності містити додаткові наповнювачі, добре відомі в даній галузі, такі як поверхнево-активна речовина (наприклад, олеїнова кислота або лецитин), і допоміжний розчинник, такий як етанол.

Желатинові капсули або картриджі, які використовують для інгальатора або інсуфлятора, можуть бути виготовлені з використанням порошкової суміші сполук, за даним винаходом, і порошкової основи, такий як лактоза і крохмаль. Вони звичайно містять сполуку за даним винаходом в кількості від 20мкг до 10мг. Сполука за даним винаходом може бути введена без використання наповнювачів, таких як лактоза, як альтернативний метод.

Похідне 8-оксоаденіну за даним винаходом переважно призначають парентерально або у вигляді препарату для місцевого застосування. Відповідна лікарська форма може бути представлена мазями, лосьйонами, кремами, гелями, пластирами, трансдермальними пластирами, катаплазмами, спреями, аерозолями, водними розчинами/суспензіями для картриджного спрею для інгальторів або інсуфляторів, очними краплями, вушними краплями, краплями в ніс, порошками для зовнішнього застосування і т. д..

Частка активної сполуки за даним винаходом в лікарській формі для місцевого застосування за даним винаходом залежить від виду лікарської форми, і звичайно становить 0,001-10% по масі, переважно 0,005-1%. Частка сполуки, яку використовують в порошках для інгаляції або інсуфляції, становить 0,1-5%.

У випадку аерозолів, сполука за даним винаходом переважно міститься в кількості 20-2000мкг, більш переважно, близько 20-500мкг на кожну дозовану порцію або на дозу, що виділяється при одноразовому натисненні. Кратність введення - 1 або кілька разів на день, наприклад, 2, 3, 4 або 8 разів; кожного разу вводяться 1-3 дози.

Похідне 8-оксоаденіну за даним винаходом, переважно сполука (1), в якій R² не являє собою атом водню, його таутомер або його фармацевтично прийнятна сіль може проявляти фармацевтичну активність в місці введення при місцевому застосуванні і також вони придатні як фармацевтичний препарат для місцевого застосування, що характеризується відсутністю системної

дії, оскільки ці сполуки *in vivo* перетворюються під дією ферментів на різні сполуки (деградовані сполуки), що володіють значно менш вираженою біологічною дією. Біологічна дія в даному тексті означає фармакологічну дію сполука, включаючи, зокрема, інтерферон-індукуючу дію і переважну дію на вироблення IL-4 та/або IL-5.

Біологічна дія деградованих сполук переважно в 10 разів, більш переважно в 100 разів, ще більш переважно в 1000 разів менше в порівнянні з початковими сполуками.

Фармакологічна дія може бути виміряна за допомогою будь-якої з традиційних оцінних методик, переважно за допомогою оцінного методу *in vitro*. Конкретні приклади методів - це спосіб, описаний в Method in ENZYMOLOGY (Academic Press), спосіб, в якому використовуються комерційно доступні набори ELISA (наприклад, AN'ALYSA (immunoassay System)) і метод, описаний в прикладах даного опису.

Наприклад, при вимірюванні інтерферон-індукуючої дії в ході біологічного дослідження з використанням клітин селезінки мишей, може бути проведене порівняння кількісних характеристик індукції інтерферону (МО/мл) при однакових концентраціях початкової сполуки (сполука за даним винаходом) і деградованої сполуки.

Як і фармакологічна активність, проілюстрована активність *in vivo*, викликана інтерферш-індукуючу дією і т.д. Вказана дія *in vivo* включає імуностимулюючу активність, грипоподібний симптом і т.д. Імуностимулююча активність включає індукцію цитотоксичної дії, такої як опосередкована клітинами - натуральними кілерами (NK-клітинами) і т.д. Грипоподібний симптом включає гарячку і т.д. Гарячка означає підйом температури тіла ссавця, наприклад, у випадку людини, гарячка означає, що температура тіла збільшується в порівнянні з нормальною температурою.

Місцеве застосування не обмежується способом введення, введення препарату здійснюється у випадку введення через носову порожнину, альвеоли або дихальні шляхи за допомогою аерації або інгаляції, у випадку введення через шкіру, за допомогою нанесення на шкіру, а у випадку введення в очі - за допомогою закапування в очі і т.д. Переважним введенням є розпилення та інгаляція.

Можна стверджувати, що при місцевому застосуванні відповідної фармацевтичної композиції за даним винаходом сполука за даним винаходом перетворюється в крові і т. п. на деградовану сполуку, в організмі людини або тварини, наприклад, за час напіввиведення в сироватці або у фракції S9 печінки *in vitro*. Спосіб визначення часу напіввиведення сполуки за даним винаходом *in vitro* добре відомий.

У вимірювальному тесті *in vitro* сполука за даним винаходом метаболізується фракцією S9 печінки і його період напіввиведення переважно не більше 60 хвилин, більш переважно, не більше 30 хвилин і ще більш переважно, не більше 10 хвилин.

Більше того, сполука за даним винаходом метаболізується в сироватці, і період його напіввиведення переважно не більше 60 хвилин, більш пе-

реважно, не більше 30 хвилин і ще більш переважно, не більше 10 хвилин.

Як деградована сполука, представлена сполука формули (1), в якій R являє собою атом водню, тоді як початкова сполука являє собою сполуку формули (1), в якій група R не являє собою атом водню.

Спосіб вимірювання часу напіввиведення за рахунок фракції S9 представлений далі. Сполуку за даним винаходом додають в розчин фракції S9 печінки і інкубують при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ протягом періоду від 5 хвилин до 2 годин. За допомогою кількісного аналізу через певний інтервал часу кількості сполука за даним винаходом, що залишається в розчині фракції S9 печінки, за допомогою HPLC (рідинна хроматографія високого дозволу), обчислюють константу швидкості метаболізму і період напіввиведення. Конкретний спосіб описаний в Прикладі.

Розчин фракції S9 печінки, згадуваний в даному описі, є продуктом, одержаним шляхом гомогенізації печінки ссавця у водному розчині, такому як фізіологічний розчин, розчин сахарози і розчин KCl, потім шляхом відновлення супернатанту центрифугування при 9000 g. Водний розчин звичайно використовується в кількості 2-4 рази більше, ніж печінка. Ссавці включають людину, собаку, кролика, морську свинку, мишу або щура. Фракція S9 печінки може бути при необхідності використана після розбавлення в буферному розчині.

Спосіб вимірювання періоду напіввиведення в сироватці за даним винаходом наведений нижче. Тобто сполука за даним винаходом в розчині сироватки інкубують при $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ протягом 5 хвилин - 2 годин. За допомогою кількісного аналізу кількості сполуки за даним винаходом, що залишається в розчині сироватки через певний інтервал часу, за допомогою HPLC (ВЕРХ, рідинна хроматографія високого дозволу), обчислюють константу швидкості гарту і період напіввиведення.

Сироватка, згадувана в даному описі, являє собою фракцію супернатанту, одержаного шляхом видалення клітин крові і факторів згортання крові за допомогою центрифугування і т.п., та може бути використана після розбавлення в буферному розчині.

Даний винахід також стосується комбінованої терапії, в якій сполука формули (1) або фармацевтично прийнятна сіль або фармацевтична композиція або препарат, що містить сполуку формули (1) вводиться одночасно або послідовно або в комбінованому препараті з іншим терапевтичним агентом або агентами, для лікування одного або більше патологічних станів, перерахованих нижче.

Зокрема, для лікування запальних захворювань, ХОЗЛ, астми і алергічного риніту сполуки за винаходом можуть бути комбіновані з такими агентами, як інгібітори фактора некрозу пухлин альфа (ФНО- α), анти-ФНО моноклональні антитіла (наприклад, ремікейд, CDP-870 і адалімумаб) і імуноглобулінові рецептори до ФНО (такі як Енбрел); неселективні інгібітори циклооксигенази ЦОГ-1/ЦОГ-2, вживані місцево або системно (такі як піроксикам, диклофенак, похідні пропіонової кис-

лоти, такі як напроксен, флурбіпрофен, фенпрофен, кетопрофен і ібупрофен, фенамати, такі як мефенамова кислота, індометацин, суліндак, азапропазон, піразолони, такі як фенілбутазон, саліцилати, такі як аспірин), інгібітори ЦОГ-2 (такі як мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, лумарококсиб, парекоксиб і еторікоксиб); глюкокортикостероїдні препарати (вживані місцево, всередину, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньосуставно шляхом); метотрексат, лефуномід; гідроксихлорохін, d-пеніциламін, ауранофін або інші препарати золота для парентерального або перорального введення.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з інгібітором синтезу лейкотрієнів, інгібітором 5-ліпоксигенази (5-LO) або антагоністом білка, що активує 5-ліпоксигеназу (FLAP), такими як: зілейтон; ABT-761; фенфлеутон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщені)-тіофен-2-алкілсульфонаміди; 2,6-ди-трет-бутилфенол гідрозони; метокситетрагідропірани, такі як Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; аспіридиніл-заміщені сполуки 2-ціанонафталену, такі як L-739,010; сполуки 2-ціанохіноліну, такі як L-746,530; сполуки індолу і хіноліну, такі як МК-591, МК-886 і BAY x 1005.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за даним винаходом спільно з антагоністом рецепторів лейкотрієнів (LT) B4, LTC4, LTD4 і LTE4, вибраним з наступної групи: сполуки фенотіазину, таке як L-651,392; сполуки амідину, такі як CGS-25019; бензоксаламіни, такі як онтазолас; бензенкарбоксимідаміди, такі як BIII 284/260; і такі сполуки, як зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (МК-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A) і BAY x 7195.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з інгібітором фосфодіестерази (ФДЕ), таким як метилксантини, включаючи теофілін і амінофілін; селективні інгібітори ізоферменту ФДЕ, включаючи інгібітори ФДЕ4 і інгібітори ізоформи ФДЕ4D і інгібітори ФДЕ5.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з антагоністами гістамінових рецепторів 1-го типу, такими як цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, акривастин, терфенадин, астемізол, азеластин, левокабастин, хлорфенірамін, прометазин, циклізин і мізоластин, які застосовуються всередину, місцево або парентерально.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з гаспропротекторними антагоністами гістамінових рецепторів 2-го типу.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з антагоністами гістамінових рецепторів 4-го типу.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з агоністом α_1/α_2 -адренорецепторів, вазоконстриктором, симпатомиметиком, таким як пропілгекседрин, фенілефрин, фенілпропаноламін, ефедрин,

псевдоефедрин, нафазоліну гідрохлорид, оксиметазоліну гідрохлорид, тетрагідрозоліну гідрохлорид, ксилومتазоліну гідрохлорид, трамазоліну гідрохлорид та етилнорепінефрину гідрохлорид.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з антихолінергічними агентами, включаючи антагоністи мускаринових рецепторів (M1, M2 і M3), такі як атропін, гіосцин, глікопіролат, іпратропію бромід; тіотропію бромід; окситропію бромід; пірензепін і телензепін.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з агоністом β -адренорецепторів (включаючи підтипи β -адренорецепторів 1-4), таким як ізопреналін, сальбутамол, формотерол, сальметерол, тербуталін, орципреналін, бітолтерола мезилат і пірбутерол.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з хромоном, включаючи натрію кромоглікат і недокроміл натрію.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з міметиками інсуліноподібного фактора росту 1-го типу (IGF-1).

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з інгальційними глюкокортикоїдами, такими як флунізолід, триамцінолону ацетонід, беклометазону дипропіонат, будесонід, флутиказону пропіонат, циклесонід і мометазону фураат.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з інгібітором матричних металопротеаз (MMPs), тобто стромелізину, колагенази, желатинази, агреканазі; особливо колагенази-1 (MMP-1), колагенази-2 (MMP-8), колагенази-3 (MMP-13), стромелізину-1 (MMP-3), стромелізину-2 (MMP-10), стромелізину-3 (MMP-11), MMP-9 і MMP-12.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з модуляторами функції хемокинових рецепторів, такими як антагоністи CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 і CCR11 (сімейство C-C); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 і CXCR5 (сімейство C-X-C) і CX³CR1 (сімейство C-X³-C).

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з цитокінами або модуляторами функції цитокінів, включаючи агенти, які діють на метаболізм сигнальних цитокінів, таких як α -, β - і γ -інтерферони; інтерлейкіни (IL), включаючи IL1 - IL15, і антагоністи і інгібітори інтерлейкінів.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з імуноглобулінами (Ig), препаратами імуноглобулінів або антагоністами або антитілами, що модулюють функцію Ig, такими як анти-IgE (омалізумаб).

Даний винахід також стосується комбінованої терапії за допомогою сполуки за винаходом і талідоміду та похідних або системного або місцевого введення протизапальних агентів, таких як ретиноїди, дитранол і кальципотріол.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з антибактеріальними агентами, включаючи похідні Пеніциліну, тетрациклін, макроліди, бета-лактами, фторхінолони і інгальційні аміноглікозиди; і проти-вірусні агенти, включаючи ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір, амантадин, рімантадин, рибавірин; занамавір і оселтамавір; інгібітори протеази, такі як індінавір, нелфінавір, рітонавір і саквінавір; нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як диданозин, ламівудин, ставудин, залцитабін і зидовудин; не-нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази, такі як невірапін і ефавіренц.

Даний винахід також стосується комбінованого застосування сполуки за винаходом спільно з агентами, вживаними в лікуванні раку. Придатні для використання в комбінованому лікуванні агенти включають:

(i) антипроліферативні/антинеопластичні препарати та їх комбінації, які застосовуються як протипухлинний засіб, такі як алкілувальні агенти (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, похідні азотистого іприту, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан і похідні нітрозосечовіни); антиметаболіти (наприклад, фторпіримідини, такі як 5-фторурацил і тегафур, антифолати, такі як ралтітрексед, метотрексат, цитозину арабінозид, гідроксисечовіна, гемцитабін і паклітаксел; протипухлинні антибіотики (наприклад, антрацикліни, такі як адриаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин C, дактиноміцин і мітраміцин); антиміотичні агенти (наприклад, алкалоїди барвінку, такі як вінкристин, вінбластин, віндезин і вінорельбін, а також таксони, такі як таксол і такотер); інгібітори топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксини, такі як етопозид і теніпозид, амсакрін, топотекан і камптотекани);

(ii) цитостатики, такі як антиестроген (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен і йодоксифен), негативні регулятори естрогенних рецепторів (наприклад, фулвестрант), антиандрогени (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід і ципротерону ацетат), антагоністи LHRH або агоністи LHRH (наприклад, гозерелін, лейпрорелін і бузерелін), прогестагени (наприклад, мегестролу ацетат), інгібітори ароматази (наприклад, анастрозол, летрозол, воразол і екземестан) і інгібітори 5 α -редуктази, такі як фінастерид;

(iii) агенти, що інгібують інвазію злоякісних клітин (наприклад, інгібітори металопротеїнази, такі як марімастат, і інгібітори рецептора активатора плазміногену урокіназного типу);

(iv) інгібітори функції фактора зростання, наприклад, такі інгібітори включають антитіла до фактора зростання, антитіла до рецепторів фактора зростання (наприклад, антитіло анти-erbB2 трастузумаб і антитіло анти-erbB1 цетуксимаб [C225]), інгібітори трансферази фарнесила, інгібітори тирозинкінази і інгібітори серин/треонінкінази, наприклад, інгібітори родини епідермального фактора зростання (наприклад, інгібітори тирозінкінази сімейства EGFR, такі як N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін

(гефітініб, AZD1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-бис(2-метоксиетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI 774) і 6-акриламід-N-(3-хлор-4-фторфеніл)-7-(3-морфолінопропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), наприклад, інгібітори сімейства тромбоцитарного фактора зростання і, наприклад, інгібітори сімейства фактора зростання гепатоцитів;

(v) інгібітори ангіогенезу, наприклад такі, що інгібують дія судинного ендотеліального фактора зростання, (наприклад, антитіло проти судинного ендотеліального фактора зростання бевацизумаб, сполука, розкриті в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 і WO 98/13354) і сполука з іншим механізмом дії (наприклад, ліномід, інгібітори функції інтегрину $\alpha\beta 3$ та ангіостатин);

(vi) ушкоджуючі судини агенти, такі як комбrestaтин A4 і сполуки, розкриті в WO 99/02166, WO00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 і WO 02/08213;

(vii) «антисмислова терапія», наприклад, спрямована на мішені, наведені вище, така як застосування ISIS 2503, антисмисловий anti-ras;

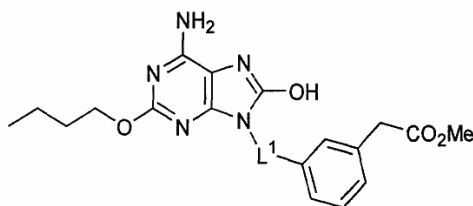
(viii) прийоми генної терапії, включаючи наприклад, перестановку аберантних генів, таких як аберантний p53 або аберантний BRCA1 або

BRCA2, прийоми GDEPT (терапії, заснованої на ферментативній активації проліків), такі як ті, що використовують цитозиндезаміназу, тимідинкіназу або бактеріальну нітроредуктазу, і прийоми, що підвищують толерантність пацієнтів до хіміотерапії або променевої терапії, такі як генна терапія мультирезистентності;

(ix) імунотерапевтичні прийоми, включаючи наприклад, ex vivo або in vivo прийоми збільшення імуногенності пухлинних клітин пацієнта, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор, прийоми зниження толерантності Т-клітин, прийоми, що використовують трансфіковані імунні клітини, такі як дендритні клітини, трансфіковані цитокінами, прийоми, що використовують трансфіковані цитокінами лінії пухлинних клітин і прийоми, що використовують антиідіотипічні антитіла.

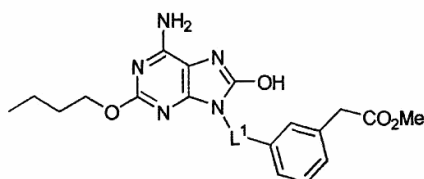
Сполуки за даним винаходом представлені в наведених нижче таблицях з 1 по 29, але винахід не обмежується вказаними сполуками. У цих таблицях сполуки за даним винаходом показані для зручності у вигляді 8-гідрокситипу, і вони не відрізняються від 8-оксотипу.

Таблиця 1



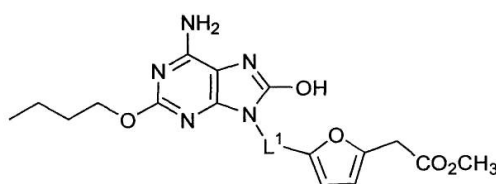
-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ (CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NCH ₂ SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ S-	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ S-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₄ S-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)-	-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO-	-(CH ₂) ₄ CO-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCO-	-CH ₂ COCH ₂ -

Таблица 2



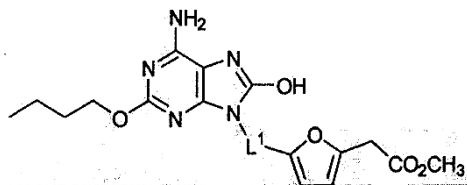
-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₄ SO ₂ -	-(CH ₂) ₄ NHCO-	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ (CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCOCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CO(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CO-	-CH ₂ CONH-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₂ CONH-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)CO-	-(CH ₂) ₃ CONH-
-(CH ₂) ₄ SO ₂ NH-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)COCH ₂ -	-CH ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CONHCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHSO ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ CON(CH ₃)-
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)SO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -	-CH ₂ CON(CH ₃)(CH ₂) ₂ -
-(CH ₂) ₃ SO ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHSO ₂ CH ₂ -	-(CH ₂) ₂ CON(CH ₃)CH ₂ -

Таблица 3



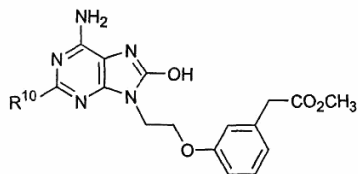
-L ¹ -	-L ¹ -	-L ¹ -
-(CH ₂) ₂ O-	-(CH ₂) ₂ NH-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)SO ₂ -
-(CH ₂) ₃ O-	-(CH ₂) ₃ NH-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)SO ₂ CH ₂ -
-(CH ₂) ₄ O-	-(CH ₂) ₄ NH-	-(CH ₂) ₂ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCONH-
-(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NH(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ OCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCH ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCSNH-
-(CH ₂) ₂ S-	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₄ NHCSNH-
-(CH ₂) ₃ S-	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)-	-CH ₂ CO-
-(CH ₂) ₄ S-	-(CH ₂) ₄ N(CH ₃)-	-(CH ₂) ₂ CO-
-(CH ₂) ₂ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ CO-
-(CH ₂) ₂ S(CH ₂) ₂ -	-(CH ₂) ₃ N(CH ₃)CH ₂ -	-(CH ₂) ₄ CO-
-(CH ₂) ₃ SCH ₂ -	-(CH ₂) ₂ NHCO-	-CH ₂ COCH ₂ -
-(CH ₂) ₂ SO ₂ -	-(CH ₂) ₃ NHCO-	-CH ₂ CO(CH ₂) ₂ -

Таблица 4



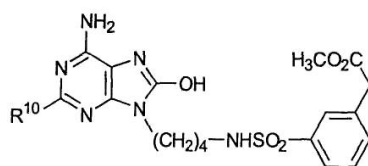
$-L^1-$	$-L^1-$	$-L^1-$
$-(CH_2)_3SO_2-$	$-(CH_2)_4NHCO-$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-(CH_2)_4SO_2-$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$	$-CH_2CONH-$
$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2SO_2NH-$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2NH-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_4SO_2NH-$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$	$-(CH_2)_3NHCO_2CH_2-$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$	$-(CH_2)_4NHCO_2CH_2-$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_2NHCO_2CH_2-$	
$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-$	$-(CH_2)_3NHCO_2CH_2-$	
$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$	
$-(CH_2)_3SO_2N(CH_3)CH_2-$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$	

Таблица 5



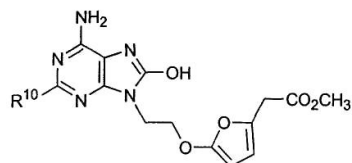
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Таблица 6



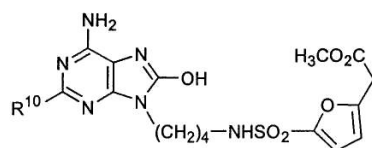
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_4CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Таблица 7



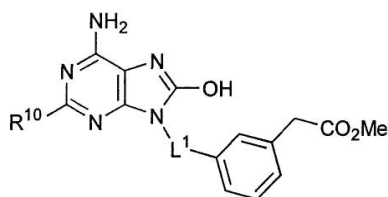
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Таблица 8



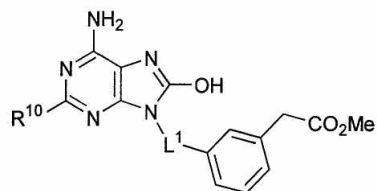
$-R^{10}$	$-R^{10}$	$-R^{10}$
$-O(CH_2)_2CH_3$	$-S(CH_2)_2CH_3$	$-NH(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-S(CH_2)_3CH_3$	$-NH(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_2OH$	$-S(CH_2)_2OH$	$-NH(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3OH$	$-S(CH_2)_3OH$	$-NH(CH_2)_3OCH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-S(CH_2)_4OH$	$-NCH_3(CH_2)_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3CH_3$
$-O(CH_2)_3OCH_3$	$-S(CH_2)_2OCH_2CH_3$	$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-S(CH_2)_3OCH_3$	$-NCH_3(CH_2)_3OCH_3$
	$-(CH_2)_3CH_3$	
	$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	

Таблица 9



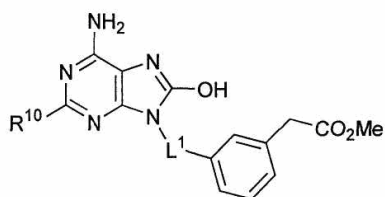
$-R^{10}$	$-L^1$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

Таблица 10



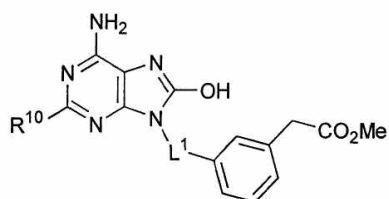
$-R^{10}$	$-L^1$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

Таблица 11



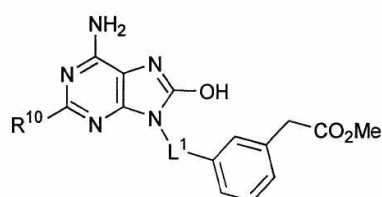
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3-$

Таблица 12



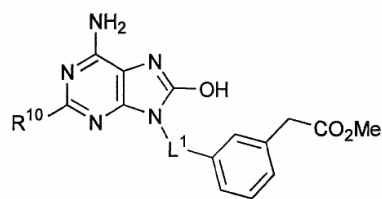
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

Таблица 13



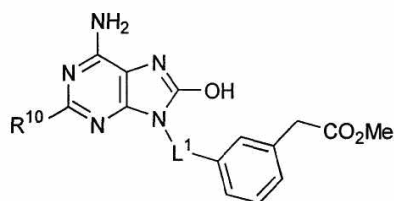
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHCOOCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Таблица 14



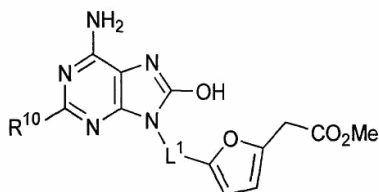
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

Таблица 15



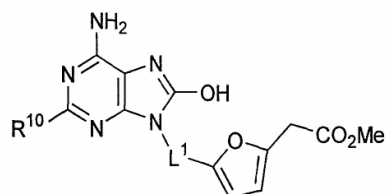
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

Таблица 16



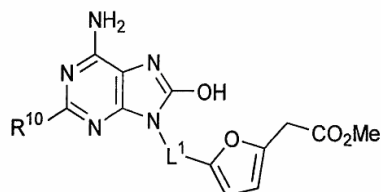
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3O-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4O-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3OCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2S-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3S-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SCH_2-$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2-$

Таблица 17



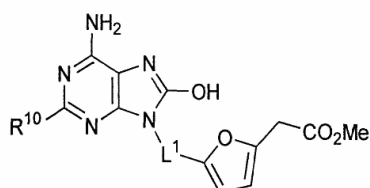
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2CH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3-$

Таблица 18



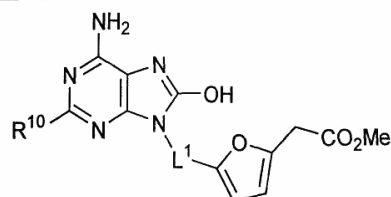
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NCH_3-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NCH_3CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NH-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NH-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3NHCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NCH_3-$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NCH_3-$

Таблица 19



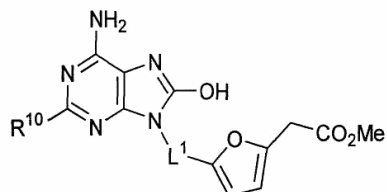
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4NCH_3-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4NHCO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-$
	$-(CH_2)_2NHCO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-$

Таблица 20



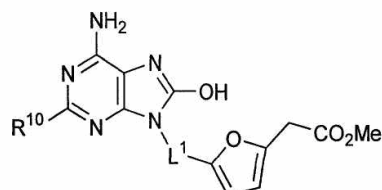
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCOOCH_2-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2NHCONH-$
	$-(CH_2)_2NHSO_2CH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH-$

Таблица 21



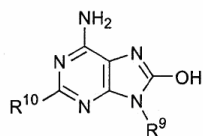
$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_3CO-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4CO-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CO(CH_2)_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-(CH_2)_2COCH_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2-$
	$-CH_2CO-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-CH_2CONH-$

Таблица 22



$-R^{10}$	$-L^1-$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CONH-$
$-S(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CONH-$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2-$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2-$
$-O(CH_2)_3CF_3$	$-CH_2CON(CH_3)-$
$-S(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)-$
$-NH(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)-$
$-NCH_3(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2-$
$-O(CH_2)_3OH$	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2-$
$-S(CH_2)_3CF_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2-$
	$-(CH_2)_3CONH-$

Таблица 23

















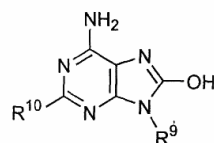
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2(CH_2)_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2CH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2NH$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NH$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2NH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2NHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2SO_2NH(CH_2)_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)$  $CH_2CO_2CH_3$

Таблица 24

















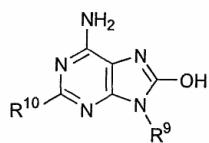
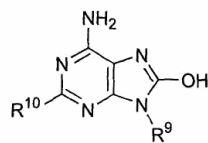
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3O$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4O$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2OCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2O(CH_2)_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2OCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2S$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3S$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4S$  $CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2S(CH_2)_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3SCH_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$

Таблица 25



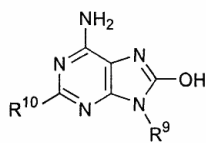
$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3SON(CH_3)-\text{C}_6\text{H}_4-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_4SO_2N(CH_3)-\text{C}_6\text{H}_4-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2SO_2N(CH_3)CH_2-\text{C}_5\text{H}_4N-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3SO_2NHCH_2-\text{C}_4\text{H}_3S-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NH-\text{C}_4\text{H}_3N-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NH-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NH-\text{C}_6\text{H}_4-H_3CO_2C$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHCH_2-\text{C}_5\text{H}_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2NH(CH_2)_2-\text{C}_4\text{H}_3NO-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3NHCH_2-\text{C}_8\text{H}_5N-CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)-\text{C}_4\text{H}_3O-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)-\text{C}_8\text{H}_5-CH_2CO_2CH_3$

Таблица 26



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)-\text{C}_6\text{H}_4-(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CH_2-\text{C}_6\text{H}_4-CO_2Et$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3N(CH_3)CH_2-\text{C}_5\text{H}_4N-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHCO-\text{C}_4\text{H}_3S-CH_2CO_2Pr$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_3NHCO-\text{C}_4\text{H}_3N-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4NHCO-\text{C}_6\text{H}_4-CH_2CO_2Et$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOCH_2-\text{C}_6\text{H}_4-H_3CO_2C$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCOCH_2-\text{C}_5\text{H}_4N-CH_2CO_2CH_3$
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_2N(CH_3)CO-\text{C}_4\text{H}_3NO-CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_3N(CH_3)CO-\text{C}_8\text{H}_5N-CH_2CO_2CH_3$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_4N(CH_3)CO-\text{C}_4\text{H}_3O-CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)COCH_2-\text{C}_8\text{H}_5-CH_2CO_2CH_3$

Таблица 27

















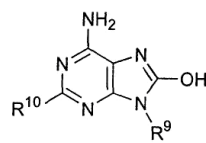














$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCOO$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_3NHSO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2NHSO_2$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHSO_2(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHSO_2CH_2$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3N(CH_3)SO_2$  CO_2CH_3
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4N(CH_3)SO_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2N(CH_3)SO_2CH_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3NHCONH$  $CH_2CO_2CH_3$

Таблица 28



$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2NHCSNH$  $(CH_2)_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3NHCSNH$  CO_2Et
$-S(CH_2)_2OH$	$-(CH_2)_4NHCSNH$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-CH_2CO$  CH_2CO_2Pr
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_3CO$  CO_2Et
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_4CO$  H_3CO_2C
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-CH_2COCH_2$  CO_2CH_3
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CO(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
	$-(CH_2)_2COCH_2$  CO_2CH_3
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CO(CH_2)_2$  $CH_2CO_2CH_3$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$  $CH_2CO_2CH_3$

Таблиця 29

$-R^{10}$	$-R^9$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CONH$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CONH$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CONHCH_2$
	$-(CH_2)_3CONH$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CONHCH_2$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CON(CH_3)$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)$
$-O(CH_2)_2OCH_3$	$-(CH_2)_3CON(CH_3)$
$-S(CH_2)_2OH$	$-CH_2CON(CH_3)CH_2$
	$-CH_2CON(CH_3)(CH_2)_2$
$-(CH_2)_2CO_2CH_3$	$-(CH_2)_2CON(CH_3)CH_2$
$-O(CH_2)_3CH_3$	$-CH_2CONH$

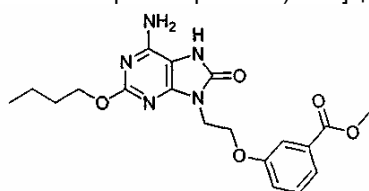
Далі даний винахід додатково детально розкритий в Прикладах, Порівняльних прикладах і Стандартних прикладах, але даний винахід не обмежується ними. Подальші приклади та хімічні структури призначені для зручної демонстрації 8-типу сполук і вказаний тип не відрізняється від 8-типу.

Якщо не вказано інше, органічний розчинник сушать над сульфатом магнію.

RPHPLC означає препаративну обернено-фазну вискоєфективну рідинну хроматографію з використанням колонки Waters Symmetry C8, Xterra або Gemini і ацетонітрилу або водного розчину ацетату амонію або аміаку або трифтороцтової кислоти як рухомої фази. Хроматографію на колонці проводять з використанням силікагелю.

Приклад 1

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну



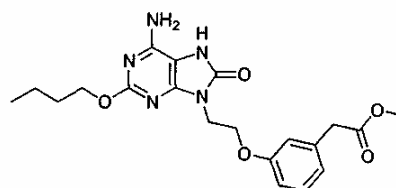
До 2-бутокси-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну (400мг, 1,04ммоль) в хлороформі (10мл), одержаного в Порівняльному прикладі 2, додають ацетат натрію (283мг, 1,56ммоль), і бром (78мкл, 1,56ммоль) по краплях при охолодженні льодом, після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. До реакційної суміші додають насичений розчин гідрокарбонату натрію (1 мл) і насичений розчин тіосульфату натрію (2мл) та перемішують протягом додаткових 10 хвилин. Реакційний розчин розбавляють водою і екстрагують хлороформом (метанол 5%).

Органічну фракцію промивають водою, насиченим розсолем, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на силікагелі з одержанням бромистого похідного. До одержаного бромистого похідного додають метанол (10мл) і 2,5н гідроксид натрію (16мл), після чого суміш перемішують при температурі 85°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш розбавляють водою і підкисляють концентрованою соляною кислотою та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду, і осад відокремлюють фільтрацією. Потім додають метанол (15мл) і концентровану сірчану кислоту (300мкл) і одержаний продукт нагрівають при температурі 85°C протягом 2,5 годин. Реакційний розчин упарюють при зниженому тиску і розбавляють водою, після чого одержаний продукт нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Осаджену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 215мг (0,54ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 52%.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,89 (1H, розширений c), 7,53 (1H, дд, J=2,4, 8,2Гц), 7,40 (1H, дд, J=7,8, 8,2Гц), 7,36 (1H, дд, J=1,6, 2,4Гц), 7,19 (1H, дд, J=1,6, 7,8Гц), 6,43 (2H, розширений c), 4,36-4,34 (2H, м), 4,08-4,04 (4H, м), 3,82 (3H, c), 1,63-1,60 (2H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 2

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

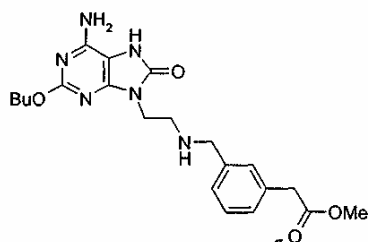


Із

2-бутокси-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну 160мг (0,40ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 3, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 1, одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору в кількості 49мг (0,12ммоль). Вихід: 29%.

1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,90 (1H, c), 7,20 (1H, тд, J=1,5, 7,4Гц), 6,84-6,81 (3H, м), 6,43 (2H, розширений c), 4,24 (2H, т, J=5,8Гц), 4,12 (2H, т, J=6,6Гц), 4,03 (2H, т, J=5,8Гц), 3,61 (2H, c), 3,59 (3H, c), 1,66-1,61 (2H, м), 1,39-1,35 (2H, м), 0,90 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 2-1
Метил-[3-({[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил] аміно} метилфеніл)ацетат



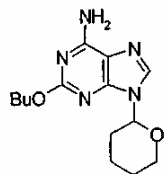
(i) 2-Хлор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



2,6-Дихлор-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин (55г) розчиняють в 7Н аміачно-метанольному розчині, і нагрівають в герметичній колбі при температурі 100°C протягом 6 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, потім залишають стояти протягом ночі і фільтрують з одержанням цільової сполуки. Вихід: 40г (80%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 8,02 (1H, c), 5,94 (2H, bc), 5,71 (1H, dd), 4,15-4,22 (1H, m), 3,75-3,82 (1H, m), 1,27-2,12 (6H, m).

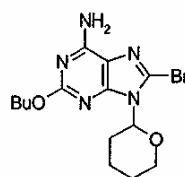
(ii) 2-Бутоксидігідропурин-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



Сполуку (40г), одержану на стадії (i) розчиняють в 19% розчині бутилат-бутанолу натрію, і нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 6 годин. Одержану суспензію охолоджують до кімнатної температури, розбавляють водою і екстрагують діетиловим ефіром. Органічну фракцію промивають водою, сушать та упарюють при зниженому тиску. Осад розчиняють в змішаному розчиннику з ізогексану і діетилового ефіру для проведення кристалізації. Одержані кристали відокремлюють фільтрацією з одержанням цільової сполуки. Вихід: 19г (64%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,87 (1H, c), 5,56-5,68 (3H, m), 4,31-4,35 (2H, t), 4,14-4,17 (1H, m), 3,76-3,80 (1H, m), 1,49-2,08 (10H, m), 0,98 (3H, t).

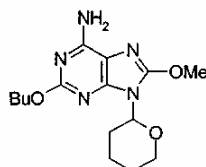
(iii) 8-Бром-2-бутоксидігідропурин-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану на вказаній вище стадії (ii) (30г) розчиняють в дихлорметані (200мл), і при перемішуванні при кімнатній температурі поволі додають N-бромсукцинімід (27г), з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом ночі. Додають 20% водний розчин тіосульфату натрію, і відокремлений водний шар екстрагують дихлорметаном, а органічний шар промивають насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію і насиченим розсолем, після чого упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етилацетаті, промивають водою і насиченим розсолем та сушать. Одержаний розчин фільтрують через силікагель та упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в змішаному розчиннику ізогексан/діетиловий ефір до кристалізації, потім відокремлюють фільтрацією з одержанням 26г продукту. Фільтрат упарюють і залишок очищують за допомогою хроматографії на колонці (суміш етилацетат/ізогексан) з одержанням 2,5г продукту. Загальний вихід названої в заголовку сполуки становить 28,5г (75%) у вигляді твердої речовини жовтого кольору, температура плавлення = 148-150°C.

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 5,59-5,64 (3H, m), 4,32 (2H, m), 4,17 (1H, m), 3,74 (1H, m), 3,08 (1H, m), 2,13 (1H, d), 1,48-1,83 (8H, m), 0,98 (3H, t).

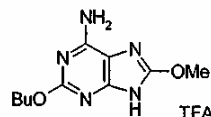
(iv) 2-Бутоксидігідропурин-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



У атмосфері азоту до метанолу (400мл) додають натрій (3,7г). До одержаного розчину додають сполуку, одержану на стадії (iii) (28,5г) і суміш нагрівають при температурі 65°C протягом 9 годин. Реакційний розчин упарюють при зниженому тиску і потім додають воду (500мл). Відокремлену водну фракцію екстрагують етилацетатом і промивають насиченим розсолем, з подальшим упарюванням. Осад кристалізують з діетилового ефіру з одержанням цільової сполуки. Вихід: 14,2г (98%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 5,51(1H dd), 5,28 (2H, bc), 4,29 (2H, t), 4,11-4,14 (4H, m), 3,70 (1H, m), 2,76-2,80 (1H, m), 2,05 (1H, d), 1,47-1,81 (8H, m), 0,97 (3H, t).

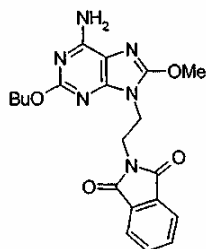
(v) Трифторацетат 2-бутоксидігідропурин-9-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-9Н-пурин-6-амін



Сполуку (24г), одержану на стадії (iv), розчиняють в метанолі (300мл), після чого додають трифтороцтову кислоту (30 мл), суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин та упарюють при зниженому тиску. Потім додають суміш метанолу та етилацетату, щоб осадити цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 21г (80%).

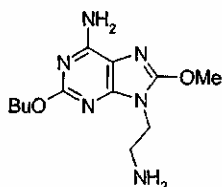
^1H ЯМР δ (CD_3OD) 4,48 (2H, т), 4,15 (3H, с), 1,80 (2H, квінтет), 1,50 (2H, секстет), 0,99 (3H, т).

(vi) 2-[2-(6-Аміно-2-бутокси-8-метокси-9Н-пурин-9-іл)етил]-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон



В диметилформаміді суміш сполуки, одержаної на стадії (v) (3г), і карбонату калію (3,54г) перемішують при температурі 60°C протягом години. Одержаний продукт охолоджують до кімнатної температури і додають 2-(2-брометил)-1Н-ізоіндол-1,3(2Н)-діон (2,60г) та перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додають етилацетат і воду та відокремлену органічну фракцію промивають насиченим розсілом, сушать та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці (суміш метанол/дихлорметан) з одержанням цільової сполуки. Вихід: 2,6г (74%); MS APCl+ve 412 (M+H).

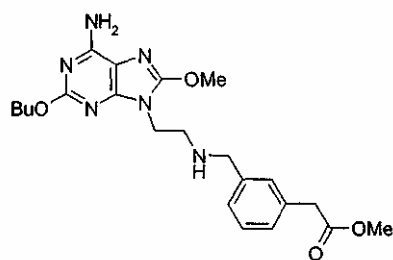
(vii) 9-(2-Аміноетил)-бутокси-8-метокси-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану на стадії (vi) (1г) розчиняють в етанолі (10мл), після чого додають моногідрат гідразину (1мл). Суміш нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 2 годин. Одержаний продукт охолоджують до кімнатної температури та упарюють при зниженому тиску, залишок суспендують в дихлорметані (10мл) і перемішують протягом години. Суспензію фільтрують, промивають дихлорметаном, і фільтрат упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки. Вихід: 700мг (99%); MS APCl+ve 282 (M+H).

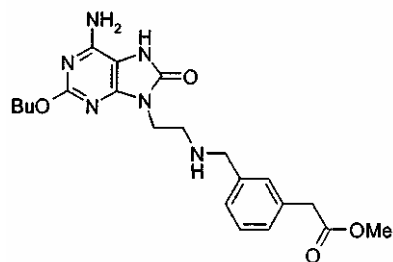
^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 6,76 (2H, розширений с), 4,10-4,18 (2H, м), 4,04 (3H, с), 3,81 (2H, т), 2,82 (2H, т), 1,62-1,69 (2H, м), 1,34-1,46 (2H, м), 0,92 (3H, т).

(viii) Метил-[3-({[2-(6-аміно)-2-бутокси-8-метокси-9Н-пурин-9-іл]етил]аміно}метил)феніл]ацетат



Сполуку, одержану на стадії (vii) (200мг) і метил-(3-формілфеніл)ацетат (133мг) розчиняють в метанолі (5мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Додають боргідрид натрію (32мг), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційного розчину додають дихлорметан (100мл) і воду (100мл) та органічний шар виділяють, промивають водою і насиченим розсілом та сушать. До одержаного розчину додають альдегідну смолу на полімерній основі (300мг), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Смолу видаляють фільтруванням і фільтрат упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки 200мг. Продукт використовують в наступній реакції без подальшого очищення. MS APCl+ve 444 (M+H).

(ix) Метил-[3-({[2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]аміно}метил)феніл]ацетат

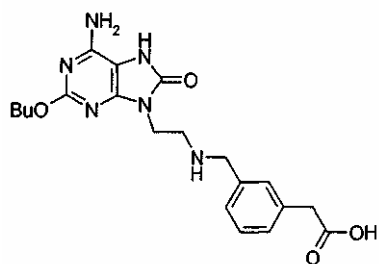


До розчину сполуки, одержаної на стадії (viii) (200мг) в метанолі (5мл), додають 4н суміш соляної кислоти/діоксану (1мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду (3мл) і насичений водний розчин гідрокарбонату натрію (3мл) і екстрагують дихлорметаном та етилацетатом. Органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою хроматографії на колонці (суміш метанол/дихлорметан). Кристалізація з суміші дихлорметан/ацетонітрил дає цільову сполуку у вигляді піни білого кольору. Вихід: 50мг (15%); MS APCl+ve 429 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 10,34 (1H, розширений с), 9,04 (2H, розширений с), 7,31-7,41 (4H, м), 4,21 (2H, м), 4,14 (2H, т), 4,05 (2H, розширений т), 3,69 (3H, с), 3,62 (2H, с), 3,30 (2H, м), 1,58-1,68 (2H, м), 1,31-1,44 (2H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-2

[3-({[2-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил] аміно} метил)феніл] оцтова кислота

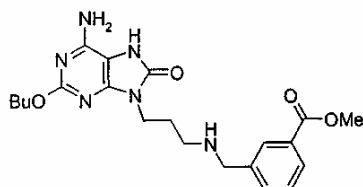


До розчину сполуки, одержаної в Прикладі 1 (30мг) в метанолі (1 мл), додають 5 н водний розчин гідроксиду натрію (1мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 6 годин, з подальшим упарюванням при зниженому тиску. Потім додають воду і одержаний продукт нейтралізують оцтовою кислотою. Осаджену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням цільової сполуки. Вихід: 9мг (31%); MSAPCI+ve 415(M+H).

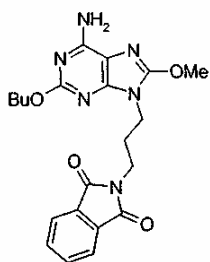
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 6,89-7,02 (4H, м), 6,69 (2H, розширений с), 4,12 (2H, т), 3,73 (2H, т, J), 3,57 (2H, с), 3,16 (2H, с), 2,79 (2H, т), 1,57-1,65 (2H, м), 1,34-1,41 (2H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-3

Метил-3-({[3-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно}метил)бензоат



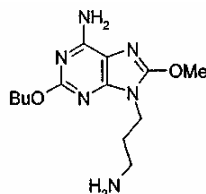
(i) 3-[2-(6-Аміно-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-9-іл)пропіл]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон



Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 1, стадія (v), і 2-(3-бромпропіл)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон, одержують названу в заголовку сполуку за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1 (vi). Вихід: 2 г (55 %).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,83 (4H, м), 6,73 (2H, розширений с), 4,06 (2H, т), 4,01 (3H, с), 3,89 (2H, т), 3,58 (2H, т), 2,07-2,14 (2H, м), 1,55-1,62 (2H, м), 1,31-1,40 (2H, м), 0,90 (3H, т).

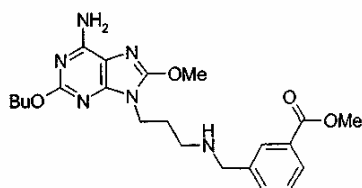
(ii) 9-(3-Амінопропіл)-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-6-амін



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (i), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (vii). Вихід: 400мг (50%).

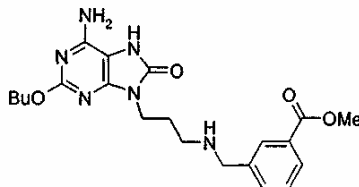
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 6,77 (2H, розширений с), 4,16 (2H, т), 4,05 (3H, с), 3,89 (2H, т), 2,46-2,52 (2H, м), 1,61-1,76 (4H, м), 1,35-1,45 (2H, м), 0,92 (3H, т).

(iii) Метил-3-({[3-(6-аміно-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно}метил)бензоат



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (ii), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (viii). Цей продукт використовують в наступній реакції без подальшого очищення. Вихід: 250мг (60%); MS APCI+ve 444 (M+H).

(iv) Метил-3-({[3-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно}метил)бензоат

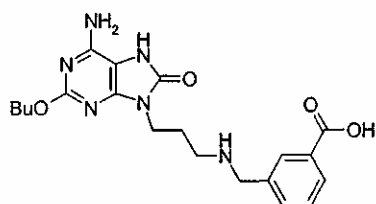


Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (iii), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (ix). Вихід: 176мг (43%); м.р. 214-218°C, MS APCI+ve 429 (M+Ш).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,90 (1H, розширений с), 7,92 (1H, с), 7,80-7,82 (1H, м), 7,57-7,59 (1H, м), 7,41-7,45 (1H, м), 6,41 (2H, розширений с), 4,10 (2H, т), 3,74 (3H, с), 3,70-3,72 (4H, м), 2,46-2,55 (2H, м), 1,76-1,90 (2H, м), 1,56-1,63 (2H, м), 1,30-1,40 (2H, м), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-4

3-({[3-(6-Аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно}метил) бензойна кислота

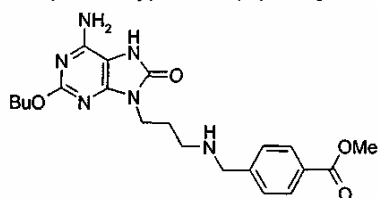


Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної в Прикладі 2-3, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-2. Вихід: 64мг (33%); MS APCI+ve 415 (M+H).

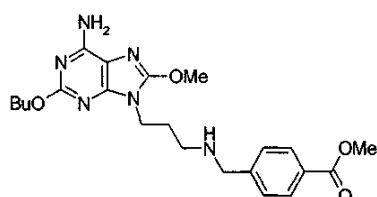
^1H ЯМР δ (CD_3OD) 7,89 (1H, c), 7,83-7,86 (1H, м), 7,27-7,39 (2H, м), 4,25 (2H, т), 3,91 (2H, т), 3,78 (2H, c), 2,62 (2H, т), 1,96-2,03 (2H, м), 1,68-1,75 (2H, м), 1,42-1,52 (2H, м), 0,98 (3H, т).

Приклад 2-5

Метил-4-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл)аміно)метил)бензоат

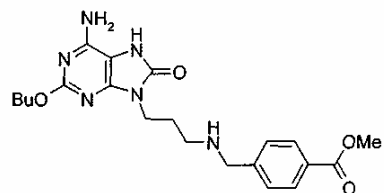


(i) Метил-4-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-9-іл)пропіл)аміно)метил)бензоат



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної в Прикладі 2-3, стадія (ii) і метил-4-формилбензоату, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-3, стадія (i). Вихід: 90мг, MS APCI+ve 444 (M+H).

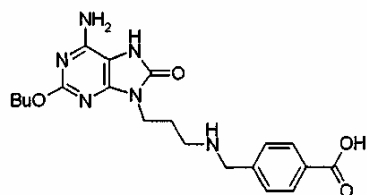
(ii) Метил-4-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл)аміно)метил)бензоат



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (i), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (ix). Вихід: 6мг (11%); MS APCI+ve 429 (M+H).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,87-7,89 (2H, м), 7,43-7,46 (2H, м), 6,43 (2H, розширений c), 4,10 (2H, т), 3,84 (3H, c), 3,71-3,74 (4H, м), 2,44-2,50 (2H, м), 1,76-1,83 (2H, м), 1,56-1,64 (2H, м), 1,30-1,40 (2H, м), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-6
4-((3-(6-Аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл)аміно)метил)бензойна кислота

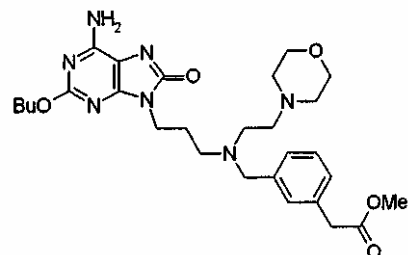


Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної в Прикладі 2-5, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-2. Вихід: 2,6мг (50%); MS APCI+ve 415 (M+H)

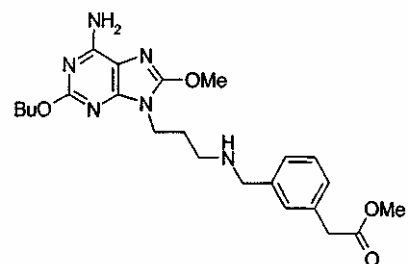
^1H ЯМР δ (CD_3OD) 7,90-7,93 (2H, м), 7,29-7,32 (2H, м), 4,24-4,26 (2H, м), 3,85-3,93 (2H, м), 3,75 (2H, c), 2,58-2,62 (2H, м), 1,95-2,03 (2H, м), 1,69-1,78 (2H, м), 1,40-1,52 (2H, м), 0,99 (3H, т)

Приклад 2-7

Метил-(3-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-9H-пурин-9-іл)пропіл)(2-морфолін-4-метил)аміно)метил)феніл)ацетат

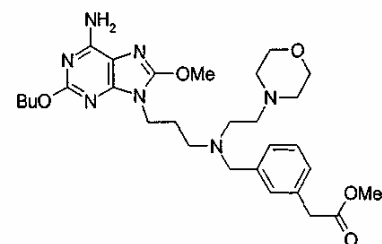


(i) Метил-(3-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-9-іл)пропіл)аміно)метил)феніл)ацетат



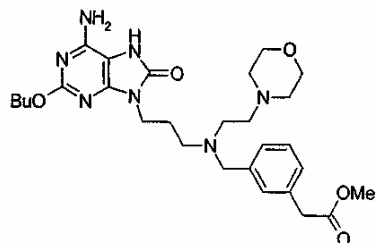
Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної в Прикладі 2-3, стадія (ii), і метил-(3-формілфеніл)ацетат, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (viii). Вихід: 270мг (61%); MS APCI+ve 458 (M+H).

(ii) Метил-(3-((3-(6-аміно-2-бutoкси-8-метокси-9H-пурин-9-іл)пропіл)(2-морфолін-4-ілетил)аміно)метил)феніл)ацетат



Сполуку, одержану на стадії (i) (80мг) розчиняють в ацетонітрилі (3мл) і додають карбонат калію (58мг). Одержаний продукт перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, після чого потім додають гідроклорид 4-(2-хлоретил)морфоліну (39мг) з подальшим перемішуванням при температурі 60°C протягом ночі. Реакційний розчин упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RP/HPLC з одержанням цільової сполуки. MS APCI+ve 571 (M+H).

(iii) Метил-[3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл](2-морфолін-4-ілетил)аміно}метил)феніл)ацетат

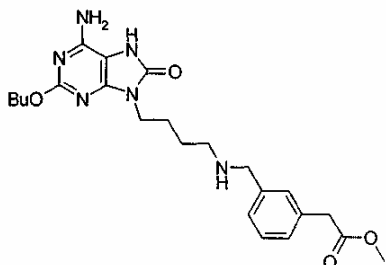


Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (ii), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (ix). Вихід: 4мг (11%); MS APCI+ve 557 (M+H).

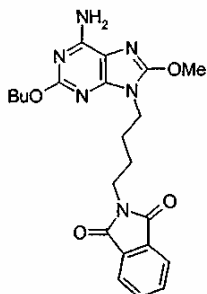
¹H ЯМР δ (CD₃OD) 7,12-7,25 (4H, м), 4,26 (2H, т), 3,88 (2H, т), 3,61-3,67 (13H, м), 2,42-2,63 (10H, м), 1,91-2,01 (2H, м), 1,67-1,78 (2H, м), 1,42-1,52 (2H, м), 0,98 (3H, т).

Приклад 2-8

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил]-аміно}метил)феніл)ацетат



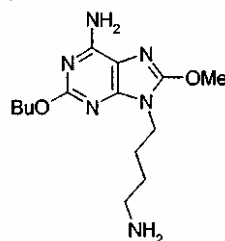
(i) 4-[2-(6-Аміно-2-бутоксид-8-метокси-9H-пурин-9-іл)бутил]-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діон



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної в Прикладі 2-1, стадія (v), і 2-(4-бромбутил)-1H-ізоіндол-1,3(2H)-діона, у відповідності до методики, анало-

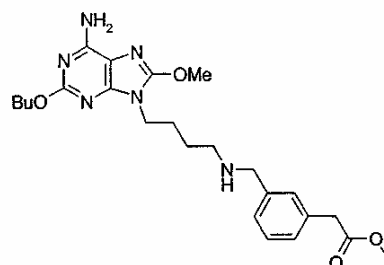
гічний одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (vi). Вихід: 1,1г (88%); MS APCI+ve 440 (M+H).

(ii) 9-(4-Амінобутил)-2-бутоксид-8-метокси-9H-пурин-6-амін



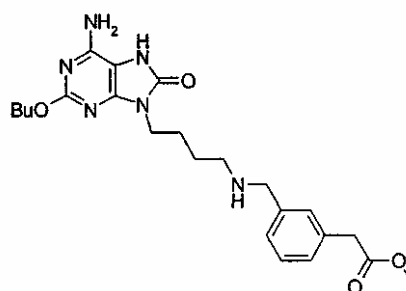
Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (i), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (vii). Вихід: 720мг (94%); MS APCI+ve 310 (M+H).

(iii) Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9H-пурин-9-іл)бутил]аміно}метил)феніл)ацетат



Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (ii) і метил-(3-формілфеніл)ацетату, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (viii). Вихід: 200мг (42%); MS APCI+ve 472 (M+H).

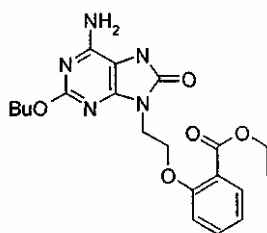
(iv) Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил]аміно}метил)феніл)ацетат



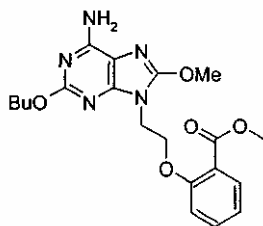
Названу в заголовку сполуку одержують шляхом використання сполуки, одержаної на стадії (iii), у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-1, стадія (ix). Вихід: 87мг (45%); MS APCI+ve 457 (M+H).

¹H ЯМР δ (DMCO-d₆) 7,08-7,26 (4H, м), 6,40 (2H, розширений с), 4,13 (2H, т), 3,59-3,68 (9H, м), 2,46-2,51 (2H, м), 1,58-1,70 (4H, м), 1,31-1,44 (4H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-9 Етил-2-[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етокси]бензоат

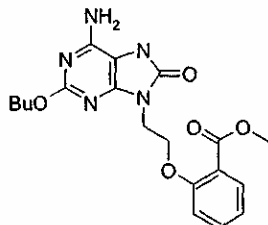


(i) Метил-2-[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-метоксид-9Н-пурин-9-іл)етоксид]бензоат



Сполуку, одержану в Прикладі 2-1, стадія (v), розчиняють в диметилформаміді (50мл), потім додають карбонат калію (3,52г) і метил-2-(2-брометоксид)бензоат (2,2г). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 96 годин і розподіляють між етилацетатом і 2М соляною кислотою. Органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску. Осад розчиняють в метанолі і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки. Вихід: 0,768г (22%).

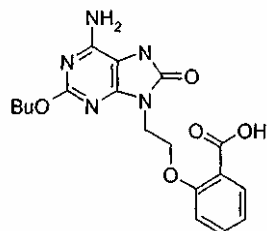
(ii) Метил-2-[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідрод-9Н-пурин-9-іл)етоксид]бензоат



Сполуку, одержану на стадії (i) (0,76г) розчиняють в метанолі (10мл), після чого додають соляну кислоту (20мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин та упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки. Вихід: 0,562г (16%).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,56 (1H, д), 7,48 (1H, т), 7,17 (1H, д), 7,00 (1H, т), 6,40 (2H, с), 4,36 (2H, т), 4,10 (2H, т), 4,06 (2H, т), 3,62 (3H, с), 1,61 (2H, тт), 1,36 (2H, м), 0,90 (3H, т).

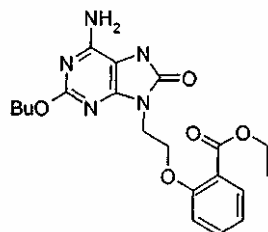
(iii) 2-[2-(6-Аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідрод-9Н-пурин-9-іл)етоксид]бензойна кислота



Сполуку, одержану на стадії (ii) (0,77г) розчиняють в тетрагідрофурани (7мл) і метанолі (2,3мл), після чого додають 1М гідроклорид літію (2,3мл),

після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційний розчин упарюють при зниженому тиску і розбавляють 2М соляною кислотою і одержаний осад білого кольору відокремлюють фільтрацією і сушать з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини, 0,65 р. Продукт використовують в наступній реакції без подальшого очищення.

(iv) Етил-2-[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідрод-9Н-пурин-9-іл)етоксид]бензоат

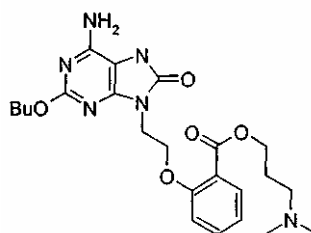


Сполуку, одержану на стадії (iii) (50мг) розчиняють в дихлорметані (5 мл) і етанолі (0,008мл), туди додають 4-піролідін-1-ілпіридин (2мг) і метилйодид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (42мг). Одержаний продукт перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин і до реакційного розчину додають 2М соляну кислоту. Органічну фракцію виділяють та упарюють при зниженому тиску. Осад розчиняють в етанолі і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки. Вихід: 5,6мг (10%).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,54 (1H, д), 7,48 (1H, т), 7,17 (1H, д), 7,01 (1H, т), 6,39 (2H, с), 4,36 (2H, т), 4,11 (2H, т), 4,05 (2H, кварта), 1,61 (2H, тт), 1,37 (м), 1,18 (3H, т), 0,90 (3H, т).

Приклад 2-10

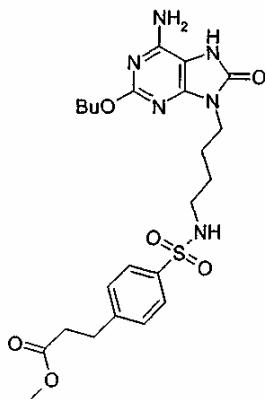
3-(Диметиламіно)пропіл-2-[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідрод-9Н-пурин-9-іл)етоксид]бензоат



Сполуку, одержану в Прикладі 2-9, стадія (iii) (50 мг) розчиняють в дихлорметані (5мл), після чого додають 3-(диметиламіно) пропан-1-ол (0,016мл), 4-піролідін-1-ілпіридин (2мг) і метилйодид 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід (42мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 96 годин і використовують в картриджі із смолою для інтенсивного катіонного обміну. Смола промивають ацетонітрилом і фракції збирають за допомогою застосування суміші 10% водний розчин аміаку/ацетонітрил, після чого очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки. Вихід: 8,9мг (14%).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,57 (1H, д), 7,48 (1H, т), 7,18 (1H, д), 7,01 (1H, т), 6,40 (2H, с), 4,36 (2H, т), 4,09 (2H, т), 4,06 (2H, м), 4,04 (2H, м), 2,24 (2H, т), 2,11 (6H, с), 1,69 (2H, м), 1,59 (2H, м), 1,38 (1H, м), 0,90 (3H, т).

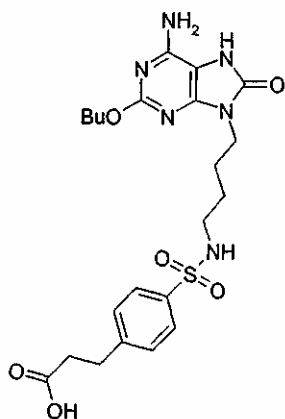
Приклад 2-11
Метил-3-[4-({[4-(6-аміно-2-бутоксидігідроксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил]аміно}сульфоніл)феніл]пропаноат



Сполуку, одержану в Прикладі 2-8, стадія (ii) (308мг), метил-3-[4-(хлорсульфоніл)феніл]пропаноат (263мг) і триетиламін (0,284мл) змішують при перемішуванні при температурі 60°C протягом години, після чого охолоджують. Після концентрації при зниженому тиску, залишок очищують за допомогою RPHPLC. Одержану речовину білого кольору розчиняють в метанолі, після чого додають суміш 4М соляної кислоти/діоксану. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі і потім упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 124мг (24%); температура плавлення = 150-152°C, MS APCI+ve 521 (M+H).

¹H ЯМР δ (DMCO-d₆) 10,30-10,24 (1H, м), 7,66 (2H, д), 7,51 (1H, т), 7,42 (2H, д), 4,21 (2H, т), 3,63 (2H, т), 3,58 (3H, с), 2,96-2,86 (2H, м), 2,80-2,60 (4H, м), 1,72-1,53 (4H, м), 1,48-1,23 (4H, м), 0,99-0,78 (5H, м).

Приклад 2-12
3-[4-({[4-(6-Аміно-2-бутоксидігідроксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил]аміно}сульфоніл)феніл]пропіонова кислота



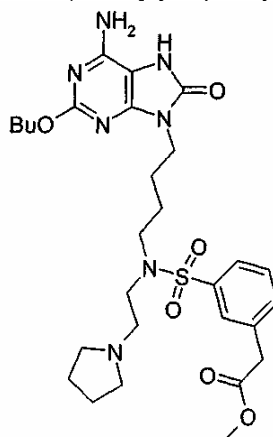
Сполуку, одержану в Прикладі 2-11 (100мг), і гідрохлорид літію (17 мг) додають до тетрагідрофурану (4мл) і води (2мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційного розчину додають оцтову

кислоту (2мл) і суміш упарюють при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою RPHPLC і відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 40мг (41%); температура плавлення = 210-211°C, MS APCI+ve 507 (M+H).

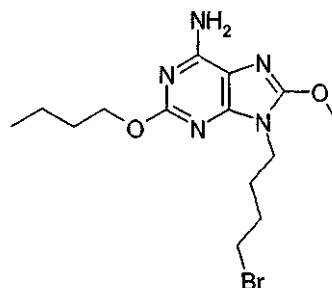
¹H ЯМР δ (DMCO-d₆) 7,66 (2H, д), 7,36 (2H, д), 6,31 (2H, с), 4,18 (2H, т), 3,69 (2H, т), 2,94 (2H, т), 2,78 (2H, т), 2,57-2,51 (5H, м), 1,75-1,62 (4H, м), 1,51-1,33 (4H, м), 0,95 (3H, т).

Приклад 2-13

Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксидігідроксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-піролідин-1-іл)етил]аміно}сульфоніл)феніл)ацетат



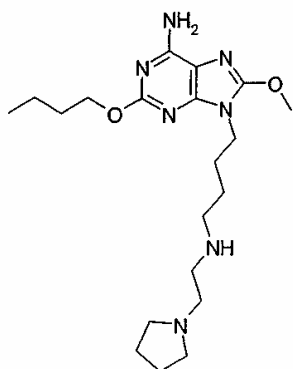
(i) 9-(4-Бромбутил)-2-бутоксидігідроксо-7,8-метокси-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану в Прикладі 2-1, стадія (v) (0,5г) додають до карбонату калію (0,92г) і 1,4-дибромбутану (0,85мл) в диметилформаміді (5мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. До реакційного розчину додають розсіл і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають розсілом та упарюють до сухого стану. Залишок очищують за допомогою флеш-хроматографії на колонці (етилацетат) з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 370 мг (70%).

¹H ЯМР δ (CDCl₃) 5,12 (2H, с), 4,28 (2H, т), 4,12 (3H, с), 3,97 (2H, т), 3,44 (2H, т), 2,01-1,69 (6H, м), 1,59-1,40 (2H, м), 0,96 (3H, т).

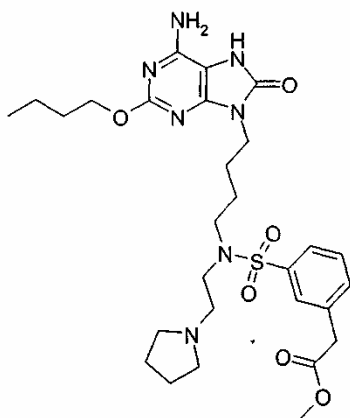
(ii) 2-Бутоксидігідроксо-7,8-метокси-9-[4-((2-піролідин-1-іл)етил)аміно]бутил]-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану на стадії (i) (370мг) і (2-піролідин-1-ілетил)амін (342 мг) розчиняють в диметилформаміді (5 мл), після чого суміш перемішують при температурі 70°C протягом години. Реакційну суміш охолоджують, фільтрують і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 200мг (50%); MS APCI+ve 406 (M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 5,05 (2H, c), 4,27 (2H, т), 4,10 (3H, c), 3,94 (2H, т), 2,73-2,53 (6H, м), 2,50-2,44 (5H, м), 1,84-1,72 (6H, м), 1,56-1,43 (6H, м), 0,96 (3H, т).

(iii) Метил-(3-[[[4-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)бутил](2-піролідин-1-ілетил)аміно]сульфоніл]феніл)ацетат



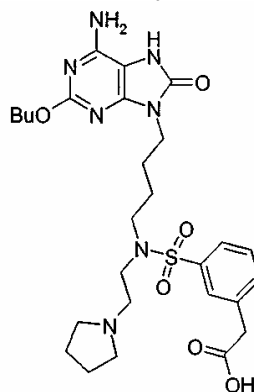
Сполуку, одержану на стадії (ii) (232мг), метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (43мг) і триетиламін (0,08мл) перемішують в ацетонітрилі (10мл) при температурі 60°C протягом години. Реакційну суміш охолоджують, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням твердої речовини білого кольору 190мг. Одержану тверду речовину розчиняють в метанолі (5мл), після чого додають суміш 4М соляної кислоти/діоксану (2мл). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску, очищують за допомогою RPHPLC та відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору.

Вихід: 100мг (29%); MS APCI+ve 602 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 9,84 (1H, c), 7,73-7,71 (1H, м), 7,68-7,63 (1H, м), 7,54-7,50 (2H, м), 6,39 (2H, c), 4,13 (2H, т), 3,83 (2H, c), 3,66 (2H, т), 3,62 (3H, c), 3,13-3,05 (4H, м), 2,44-2,26 (4H, м), 1,68-1,57 (9H, м), 1,49-1,32 (5H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-14

(3-[[[4-(6-Аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)бутил](2-піролідин-1-ілетил)аміно]сульфоніл]феніл)оцтова кислота

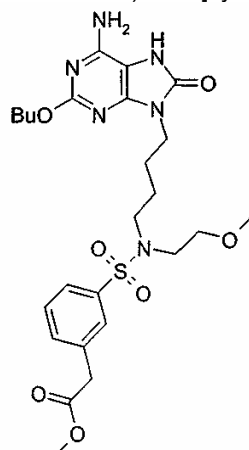


Сполуку, одержану в Прикладі 2-13 (70мг), і гідроксид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (4мл) і води (2мл) і, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-12, одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 35мг (51%); температура плавлення = 192-193°C, MS APCI-ve 588 (M-H).

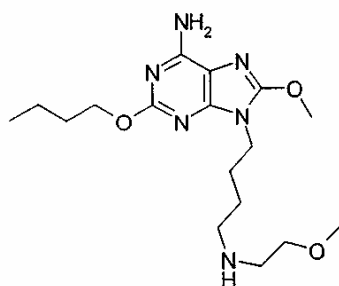
^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 7,69 (1H, c), 7,62 (1H, д), 7,55-7,43 (2H, м), 6,51 (2H, c), 4,13 (4H, т), 3,08 (4H, т), 2,43 (4H, т), 2,36-2,30 (4H, м), 1,69-1,55 (8H, м), 1,48-1,30 (6H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-15

Метил-(3-[[[4-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)бутил](2-метоксиетил)аміно]сульфоніл]феніл)ацетат



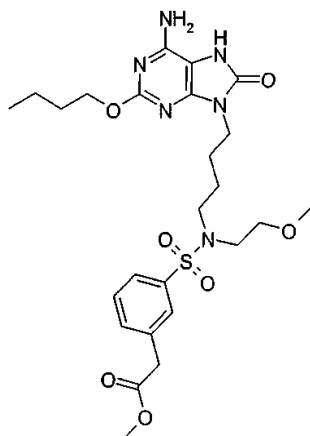
(i) 2-Бутоксидігідропурин-9-іл-4-((2-метоксиетил)аміно)бутил



Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (500мг) і (2-метоксиетил)амін (303мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) та перемішують при температурі 80°C протягом години. Реакційну суміш* охолоджують, фільтрують і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 270мг (55%); температура плавлення = 99-100°C, MS APCI+ve 367 (M+H).

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆) 6,77 (2H, c), 4,16 (2H, т), 4,06 (3H, c), 3,83 (2H, т), 3,34-3,31 (3H, м), 3,21 (3H, c), 2,58 (2H, т), 1,75-1,58 (4H, м), 1,48-1,26 (6H, м), 0,92 (3H, т).

(ii) 2-Бутокси-8-оксо-9-{4-[(3-метоксикарбонілметил)фенілсульфоніл(2-метоксиетил)аміно]бутил}-9H-пурин-6-амін

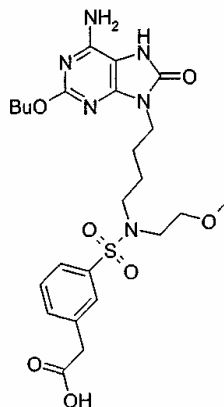


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (i) (230мг), метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (157мг) і триетиламін (0,09мл), одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-13, стадія (iii). Вихід: 170мг (48%); температура плавлення = 182-183°C, MS APCI+ve 565 (M+H).

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆) 9,86 (1H, c), 7,73 (1H, c), 7,68-7,64 (1H, м), 7,56-7,48 (2H, м), 6,41 (2H, c), 4,14 (2H, т), 3,83 (2H, c), 3,69-3,60 (5H, м), 3,38-3,30 (2H, м), 3,20 (2H, т), 3,17-3,06 (5H, м), 1,69-1,56 (4H, м), 1,52-1,32 (4H, м), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-16

(3-{[[4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](2-метоксиетил)аміно]сульфоніл}феніл)оцтова кислота

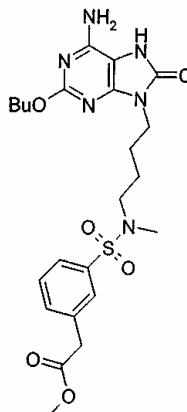


Відповідно до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-12, з використанням сполуки, одержаної в Прикладі 2-15 (100мг) і суміш розчину гідрохлориду літію (20мг) в тетрагідрофурани (4мл) і воді (2мл), одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з суміші діетиловий ефір/ізогексан. Вихід: 60мг (61%); температура плавлення = 171-172°C, MS APC-ve 549 (M-H).

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆) 7,67 (1H, c), 7,61-7,40 (4H, м), 6,57 (2H, c), 4,13 (2H, т), 3,69-3,60 (2H, м), 3,58 (2H, c), 3,37-3,30 (2H, м), 3,21-3,12 (5H, м), 3,08-2,99 (2H, м), 1,68-1,56 (2H, м), 1,48-0,99 (4H, м), 0,96-0,77 (6H, м).

Приклад 2-17

Метил-[3-{[[4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](метил)аміно]сульфоніл}феніл]ацетат



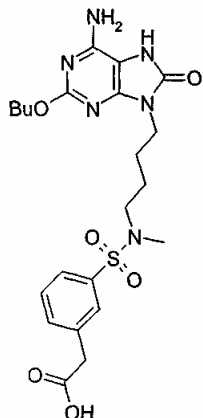
Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (417мг) і 40% водний розчин метиламіну (2мл) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і перемішують при температурі 80°C протягом 1,5 годин. Реакційну суміш охолоджують та упарюють при зниженому тиску. Осад розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і, використовуючи триетиламін (0,16мл) і метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (278мг), одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-13, стадія (iii). Вихід: 120мг (21%); MS APCI+ve 521 (M+H).

¹H ЯМР δ (ДМСО-d₆) 7,69 (1H, c), 7,65-7,61 (2H, м), 7,57-7,53 (2H, м), 6,40 (2H, c), 4,14 (2H, т), 3,84 (2H, c), 3,67 (2H, т), 3,63 (3H, c), 2,96 (2H, т), 2,62

(3H, c), 1,69-1,58 (4H, м), 1,49-1,33 (4H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-18

(3-([4-(6-Аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](метил)аміно)сульфоніл)феніл)оцтова кислота

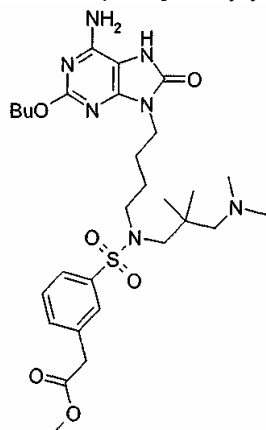


Сполуку, одержану в Прикладі 2-17 (100мг), і гідрохлорид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (4мл) і води (2мл), потім реакцію проводять у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-12, одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору з суміші діетиловий ефір/ізогексан. Вихід: 43мг (64%); температура плавлення = 171-172°C, MS APC+ve 507 (M+H).

¹HЯМР δ (ДМСО-d₆) 7,63 (1H, c), 7,56-7,43 (3H, м), 6,61 (2H, c), 4,13 (2H, т), 3,67 (2H, т), 3,54 (2H, c), 2,88 (2H, т), 2,59 (3H, c), 1,70-1,57 (4H, м), 1,48-1,30 (4H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-19

Метил-[3-([4-(6-аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)сульфоніл)феніл]ацетат



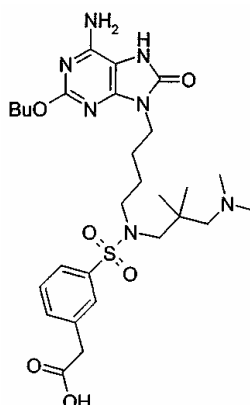
Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (417мг), триетиламін (0,312мл) і N,N,2,2-тетраметилпропан-1,3-діамт (146мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) та перемішують при температурі 100°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджують та упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з 190мг одержанням залишку. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і, використовуючи триетиламін (0,13мл)

і метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (112мг), одержують названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-13, стадія (Hi). Вихід: 83 мг (12 %); MS APCI+ve 620 (M+H).

¹HЯМР δ (ДМСО-d₆) 9,82 (1H, c), 7,71 (1H, c), 7,65-7,61 (1H, м), 7,52-7,45 (2H, м), 6,40 (2H, c), 4,13 (2H, т), 3,82 (2H, c), 3,62 (3H, c), 3,57 (2H, т), 3,07-3,01 (2H, м), 2,95 (2H, c), 2,17 (6H, c), 2,04 (2H, c), 1,68-1,57 (2H, м), 1,55-1,31 (6H, м), 0,91 (3H, т), 0,84 (6H, c).

Приклад 2-20

[3-([4-(6-Аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)сульфоніл)феніл]оцтова кислота

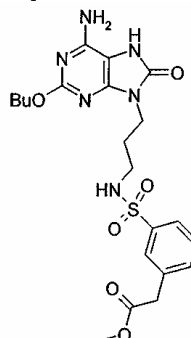


Сполуку, одержану в Прикладі 2-19 (0,165г), і гідрохлорид літію (45мг) додають до тетрагідрофурану (4мл) і води (2мл). Використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід 80мг (51%); температура плавлення = 175-176°C, MS APC-ve 604 (M-H).

¹HЯМР δ (ДМСО-d₆) 7,74-7,71 (1H, м), 7,64-7,60 (1H, м), 7,58-7,53 (1H, м), 7,51-7,45 (1H, м), 6,63 (2H, c), 4,19 (3H, т), 3,67 (2H, c), 3,10-3,03 (2H, м), 2,99 (2H, c), 2,22 (6H, c), 2,10 (2H, c), 1,74-1,63 (2H, м), 1,62-1,38 (8H, м), 0,97 (3H, т), 0,90 (6H, c).

Приклад 2-21

Метил-[3-([3-(6-аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл]аміно)сульфоніл)феніл]ацетат



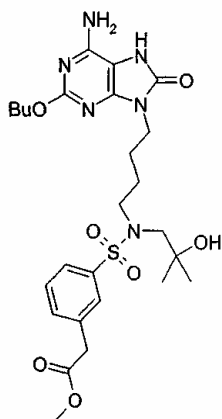
Сполуку, одержану в Прикладі 2-3, стадія (ii) (240мг), триетиламін (0,12мл) і метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (204мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і, використовуючи методику,

аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-13, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 35мг (9%); температура плавлення = 218-219°C, MS APCI+ve 493 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO- d_6) 7,71-7,61 (2H, м), 7,54 (1H, с), 7,43-7,20 (3H, м), 6,73 (1H, с), 4,16-4,09 (1H, м), 3,84 (1H, с), 3,67 (3H, с), 2,81-2,71 (1H, м), 2,51 (2H, с), 1,83-1,69 (2H, м), 1,68-1,56 (2H, м), 1,45-1,30 (2H, м), 1,14-1,05 (2H, м), 0,95-0,84 (3H, м).

Приклад 2-22

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]сульфоніл)феніл]ацетат

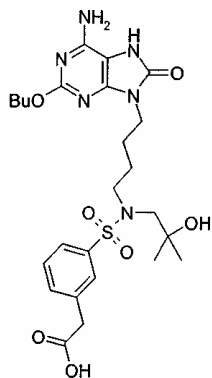


Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (371мг) і 1-аміно-2-метилпропан-2-ол (400мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-19, з використанням триетиламіну (0,055мл) і метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетату (93мг), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 140мг (24%); температура плавлення = 192-193°C, MS APCI+ve 579 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO- d_6) 9,81 (1H, с), 7,71 (1H, с), 7,65-7,61 (1H, м), 7,50-7,42 (2H, м), 6,40 (2H, с), 4,46 (1H, с), 4,13 (2H, т), 3,81 (2H, с), 3,62 (3H, с), 3,58-3,52 (2H, м), 3,25-3,17 (2H, м), 1,71-1,54 (2H, м), 1,52-1,32 (7H, м), 1,10 (6H, с), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-23

3-({[4-(6-Аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](2-гідрокси-2-метилпропіл)аміно]сульфоніл)феніл)оцтова кислота

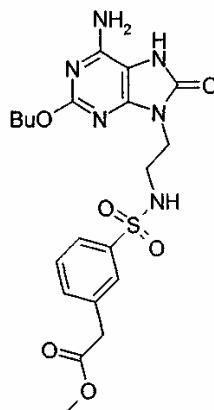


У відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-12, сполуку, одержану в Прикладі 2-22 (70мг), і гідрохлорид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (4мл) і води (2мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску і розподіляють між 2М соляною кислотою та етилацетатом. Водну фракцію екстрагують етилацетатом і об'єднану органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 23мг (34%); MS APCI+ve 565 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO- d_6) 10,08 (1H, с), 7,69 (1H, с), 7,64-7,59 (1H, м), 4,18 (2H, т), 3,69 (2H, с), 3,61-3,53 (2H, м), 3,24-3,16 (2H, м), 3,03 (2H, с), 1,70-1,59 (2H, м), 1,54-1,34 (8H, м), 1,09 (6H, с), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-24

Метил-[3-({[2-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етил]аміно]сульфоніл)феніл]ацетат

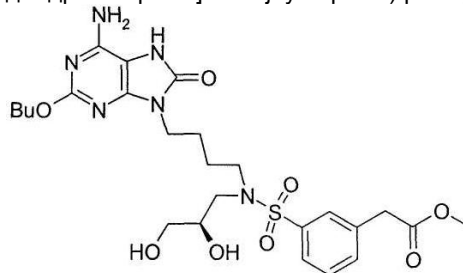


Сполуку, одержану в Прикладі 2-1, стадія (vii) (245мг), триетиламін (0,13мл), а також метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (217мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-13, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 40мг (9 %); MS APCI+ve 479 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO- d_6) 7,83 (1H, т), 7,69-7,59 (2H, м), 7,52-7,47 (2H, м), 6,48 (2H, с), 4,15 (2H, т), 3,80 (5H, с), 3,61 (3H, с), 3,14-3,03 (2H, м), 1,70-1,57 (2H, м), 1,46-1,31 (2H, м), 0,92 (2H, т).

Приклад 2-25

Метил-[3-({[4-(6-аміно-2-бutoкси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил]((2R)-2,3-дигідроксипропіл)аміно]сульфоніл)феніл]ацетат



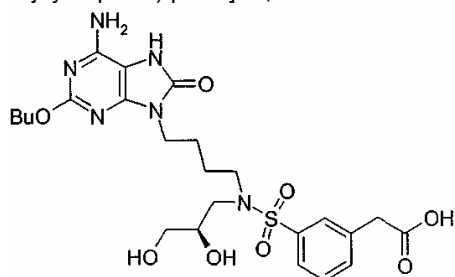
Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (400мг), (2R)-3-амінопропан-1,2-діол (200мг) розчиняють в ацетонітрилі (5мл) і смолистий залишок 230мг одержують за допомогою методики, анало-

гічній одержанню сполуки за Прикладом 2-13, стадія (ii). Осад розчиняють в ацетонітрилі (10 мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-13, стадія (iii), використовуючи триетиламін (0,090мл) і метил-[3-(хлорсульфоніл)феніл]ацетат (150мг), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 170мг (27%); MS APCI+ve 581 (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,83 (1H, c), 7,71 (1H, c), 7,66-7,64 (2H, м), 7,54-7,45 (2H, м), 6,40 (2H, c), 4,75 (1H, д), 4,57 (1H, т), 4,14 (2H, т), 3,82 (2H, c), 3,62 (3H, c), 3,30-3,05 (6H, м), 2,94-2,86 (1H, м), 1,67-1,32 (6H, м), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-26

3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][2(2R)-2,3-дигідроксипропіл]аміно]сульфоніл)феніл] оцтова кислота

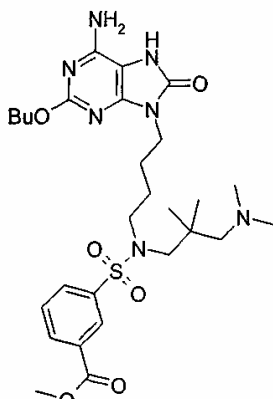


Сполуку, одержану в Прикладі 2-25 (100мг), і гідрохлорид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (5мл) і води (2мл) та використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 58мг (60%); MS APCI+ve 567 (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,66 (1H, c), 7,56-7,52 (1H, м), 7,50-7,47 (1H, м), 7,43-7,38 (1H, м), 6,55 (2H, c), 4,13 (2H, т), 3,63 (2H, т), 3,50 (2H, c), 3,39-3,02 (8H, м), 1,67-1,24 (8H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-27

Метил-3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно]сульфоніл)бензоат



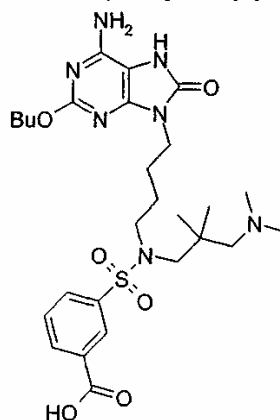
Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (500мг) і N,N,2,2-тетраметилпропан-1,3-діамін (1,5мл) розчиняють в ацетонітрилі (10мл) та реакцію проводять у відповідності до методики, анало-

гічній одержанню сполуки за Прикладом 2-13, стадія (ii) з одержанням смолистого залишку 383мг у вигляді трифторацетата. Залишок розчиняють в ацетонітрилі (10мл), після чого додають триетиламін (0,3мл) і 3-(хлорсульфоніл)бензойну кислоту (158мг), суміш перемішують при температурі 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням твердого залишку 170мг. Залишок розчиняють в метанолі (5мл) і додають суміш 4М соляної кислоти/діоксану (2мл), перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, після чого додають триметилсилілхлорид (2мл) і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ще 72 годин. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 8мг (5%); MS APCI+ve 606 (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,85 (1H, c), 8,21 (1H, т), 8,17-8,13 (1H, м), 8,05-8,01 (1H, м), 7,69 (1H, т), 6,41 (2H, c), 4,11 (2H, т), 3,90 (3H, c), 3,58 (2H, т), 3,12-3,06 (2H, м), 2,18 (6H, c), 2,04 (2H, c), 1,67-1,55 (2H, м), 1,52-1,28 (8H, м), 0,91 (3H, т), 0,85 (6H, c).

Приклад 2-28

3-([4-(6-Аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно]сульфоніл) бензойна кислота

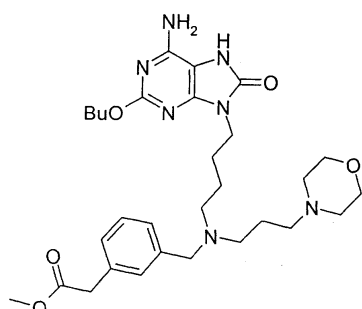


Названу в заголовку сполуку одержують у вигляді твердої речовини білого кольору у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 2-27. Вихід: 38мг (23%); MS ESI+ve 592 (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,86 (1H, c), 8,83 (1H, c), 7,70-7,60 (2H, м), 7,40-7,26 (2H, м), 6,41 (2H, c), 4,14-4,10 (2H, м), 4,12 (2H, т), 3,55-3,37 (4H, м), 3,05-2,96 (2H, м), 2,88-2,80 (6H, м), 1,68-1,58 (2H, м), 1,44-1,27 (6H, м), 1,10 (6H, c), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-29

Метил-3-([4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(морфолін-4-ілпропіл]аміно]метил]феніл]ацетат

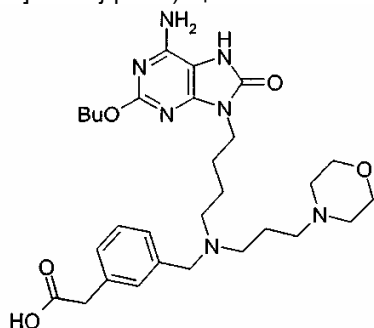


Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (830мг) і (3-морфолін-4-ілпропіл)амін (3мл) розчиняють в ацетонітрилі (10мл) і перемішують при температурі 80°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджують та упарюють при зниженому тиску, а потім очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням 600мг безбарвного смолистого залишку. Його розчиняють в ацетонітрилі (20мл), після чого додають карбонат калію (380мг) і метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (336мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і водою. Крім того, водний шар екстрагують етилацетатом і об'єднану органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску. Одержаний смолистий залишок очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску і одержаний смолистий залишок розчиняють в метанолі (5мл), після чого додають 4М соляну кислоту та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 460мг (57%); MS APCI+ve 584 (M+H).

^1H ЯМР 5 (CDCl_3) 7,25-7,15 (3H, м), 7,14-7,10 (1H, м), 5,67 (2H, с), 4,26 (2H, т), 3,83 (2H, т), 3,69 (3H, с), 3,67 (2H, т), 3,61 (2H, с), 3,49 (2H, с), 2,46-2,23 (10H, м), 1,83-1,39 (12H, м), 0,96 (3H, т).

Приклад 2-30

(3-([4-(6-Аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](3-морфолін-4-ілпропіл)аміно)метил)феніл)оцтова кислота

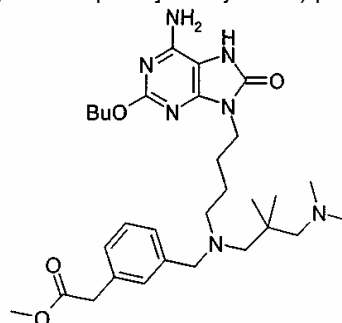


Сполуку, одержану в Прикладі 2-29 (200мг), і гідрохлорид літію (100мг) додають до тетрагідрофурану (15мл) і води (5мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 130мг (66%); MS APCI+ve 570 (M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,30 (1H, с), 7,15-7,08 (2H, м), 7,03-6,95 (1H, м), 6,10 (1H, с), 4,20 (2H, т), 3,74 (2H, с), 3,64 (2H, с), 2,62-2,32 (12H, м), 1,76-1,58 (8H, м), 1,54-1,37 (6H, м), 1,21 (2H, т), 0,94 (3H, т).

Приклад 2-31

Метил-[3-([4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)метил]феніл]ацетат

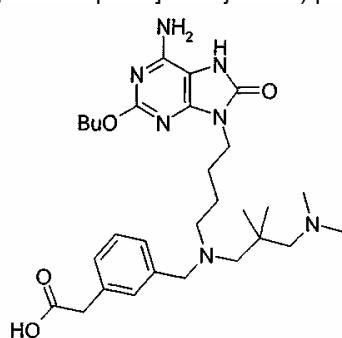


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (350мг), N,N,2,2-тетраметилпропан-1,3-діамін (1мл), карбонат калію (500мг) і метил[3-(бромметил)феніл]ацетат (200мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-29, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 60мг (13%); MS APCI+ve 570 (M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,25-7,19 (3H, м), 7,13-7,08 (1H, м), 5,63 (2H, с), 5,63 (2H, с), 4,26 (2H, т), 3,78 (2H, т), 3,69 (3H, с), 3,62 (2H, с), 3,59 (2H, с), 2,38 (2H, т), 2,31 (2H, с), 2,24 (6H, с), 1,79-1,43 (8H, м), 0,96 (3H, т), 0,86 (6H, с).

Приклад 2-32

[3-([4-(6-Аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(диметиламіно)-2,2-диметилпропіл]аміно)метил]феніл)оцтова кислота

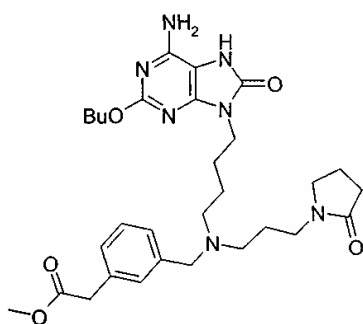


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-31 (50мг), і гідрохлорид літію (15мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 10мг (21%); температура плавлення = 189-190°C, MS APCI+ve 556 (M+H).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,78-7,56 (1H, м), 7,28-7,09 (3H, м), 5,90 (2H, с), 4,26-4,17 (2H, м), 3,77-3,68 (2H, м), 3,58 (2H, с), 3,54 (2H, с), 2,44-2,10 (13H, м), 1,81-1,55 (4H, м), 1,50-1,38 (5H, м), 0,95 (3H, т), 0,90 (6H, с).

Приклад 2-33

Метил-[3-([4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]аміно)метил]феніл]ацетат

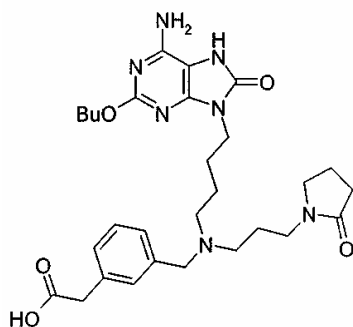


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (400мг), 1-(3-амінопропіл) піролідін-2-он (1мл), карбонат калію (175мг) і метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (175мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-29, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 200мг (48%); температура плавлення = 115-116°C, MS APCl+ve 582 (M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 10,46 (1H, c), 7,24-7,10 (4H, м), 5,88 (2H, c), 4,27 (2H, т), 3,87 (2H, т), 3,68 (3H, c), 3,61 (2H, c), 3,48 (2H, c), 3,27 (2H, т), 3,22-3,18 (2H, м), 2,41-2,32 (6H, м), 2,01-1,90 (2H, м), 1,82-1,55 (6H, м), 1,52-1,41 (4H, м), 0,96 (3H, т).

Приклад 2-34

[3-({[4-(6-Аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил][3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]аміно}метил)феніл]оцтова кислота

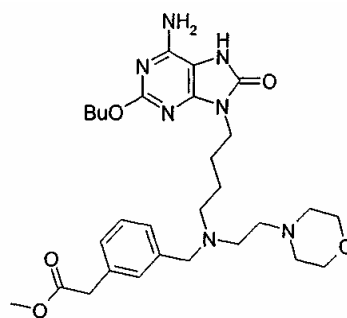


Сполуку, одержану в Прикладі 2-33 (50мг), і гідрохлорид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (5мл) і води (1мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 39мг (80%); MS APCl+ve 568 (M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,41-7,36 (1H, м), 7,22-7,06 (3H, м), 5,71 (2H, c), 4,23 (2H, т), 3,79 (2H, т), 3,58 (2H, c), 3,53 (2H, c), 3,29-3,21 (4H, м), 2,60-2,57 (1H, м), 2,49-2,38 (5H, м), 2,31 (2H, т), 1,97-1,89 (2H, м), 1,79-1,60 (6H, м), 1,53-1,39 (4H, м), 0,95 (3H, т).

Приклад 2-35

Метил-(3-({[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-морфолін-4-ілетил)аміно}метил)феніл]ацетат

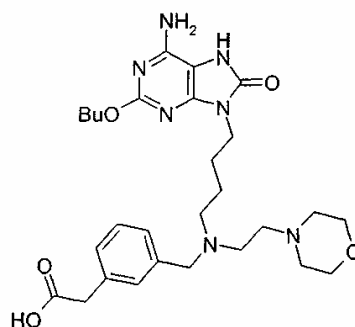


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (500мг), (2-морфолін-4-ілетил)амін (1мл), карбонат калію (206мг) і метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (180мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-29, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 100мг (13%); температура плавлення = 189-190°C, MS APCl+ve 570 (M+H).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,26-7,07 (4H, м), 6,38 (2H, c), 4,12 (2H, т), 3,72-3,61 (6H, м), 3,59 (3H, c), 3,51-3,45 (8H, м), 2,45-2,29 (2H, м), 2,25-2,14 (2H, м), 1,90-1,75 (2H, м), 1,68-1,26 (8H, м), 0,90 (3H, т).

Приклад 2-36

(3-({[4-(6-Аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил](2-морфолін-4-ілетил)аміно}метил)феніл]оцтова кислота

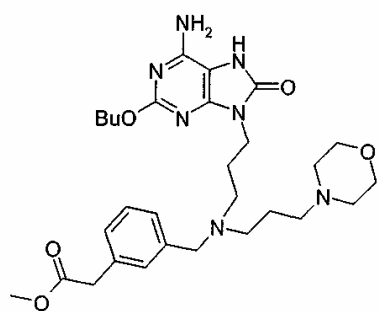


Сполуку, одержану в Прикладі 2-35 (50мг) та гідрохлорид літію (20мг) додають до тетрагідрофурану (5мл) і води (1мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 35мг (76%); MS APCl+ve 556 (M+H).

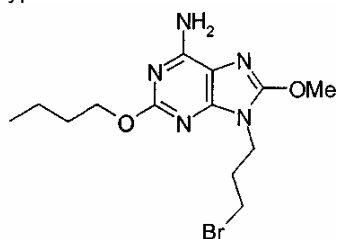
^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 9,95 (1H, c), 7,25-7,07 (4H, м), 6,43 (2H, c), 4,14 (2H, т), 3,65 (2H, т), 3,53-3,46 (6H, м), 2,51 (2H, c), 2,47-2,37 (4H, м), 2,35-2,21 (6H, м), 1,70-1,59 (4H, м), 1,44-1,32 (4H, м), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-37

Метил-(3-({[3-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл](3-морфолін-4-ілпропіл)аміно}метил)феніл]ацетат



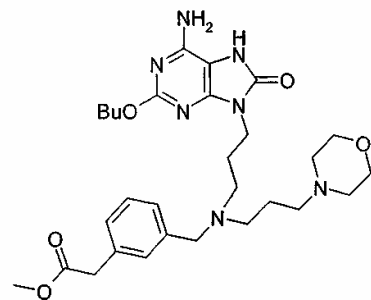
(i) 9-(3-Бромпропіл)-2-буксокси-8-метокси-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану в Прикладі 2-1, стадія (v) (2г), карбонат калію (3,7г) і 1,3-дибромпропан (2,85мл) додають до диметилформаміду (5мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-13, стадія (i), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 1,0г (50%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 5,18 (2H, c), 4,28 (2H, т), 4,12 (3H, c), 4,09 (2H, т), 3,38 (2H, т), 2,38-2,31 (2H, м), 1,80-1,73 (2H, м), 1,54-1,45 (2H, м), 0,96 (3H, т).

(ii) Метил-(3-[[3-(6-аміно-2-буксокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)пропіл](3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]метил]феніл)ацетат

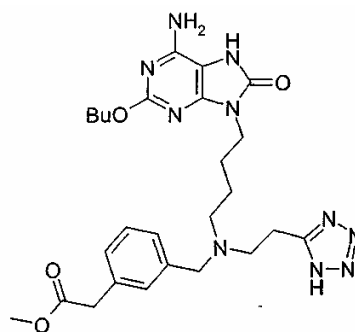


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (i) (481мг), (2-морфолін-4-ілетил)амін (1,5мл), карбонат калію (150мг) і метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (125мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-29, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 57мг (7%); температура плавлення = 200-201°C, MS APCI+ve 570 (M+H).

^1H ЯМР δ ($\text{DMSO}-d_6$) 7,26-7,07 (4H, м), 6,38 (2H, c), 4,12 (2H, т), 3,72-3,61 (6H, м), 3,59 (3H, c), 3,51-3,45 (8H, м), 2,45-2,29 (2H, м), 2,25-2,14 (2H, м), 1,90-1,75 (2H, м), 1,68-1,26 (8H, м), 0,90 (3H, т).

Приклад 2-38

Метил-[3-((4-(6-аміно-2-буксокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)бутил)[2-(1Н-тетразол-5-іл)етил]аміно]метил]феніл]ацетат

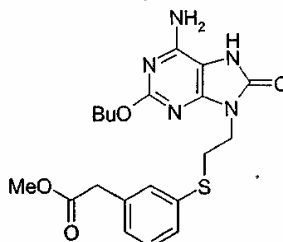


Сполуку, одержану в Прикладі 2-13, стадія (i) (500мг) і 3-амінопропаннітрил (471мг) розчиняють в ацетонітрилі (10мл) і перемішують при температурі 80°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджують, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням твердої речовини білого кольору 220мг. Залишок розчиняють в метанолі, додають (3-формілфеніл)ацетат (109мг), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Потім додають боргідрід натрію (28мг), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ще 2 годин. До реакційної суміші додають оцтову кислоту (2мл) і суміш упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням твердої речовини 170мг. Одержану тверду речовину розчиняють в толуолі (8мл), після чого додають метилсилілазид (0,06мл) і дибутилоксид олова (72мг), потім суміш перемішують при температурі 110°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням смолистої речовини. Смолисту речовину розчиняють в метанолі (5мл), додають суміш 4М соляної кислоти/діоксану (2мл), потім одержану суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC. Відповідні фракції упарюють при зниженому тиску з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 10мг (2%); MS APCI+ve 553 (M+H).

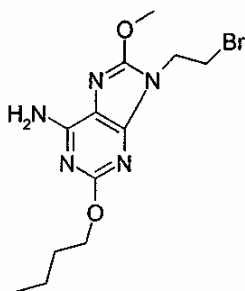
^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,23-6,98 (4H, м), 4,24 (2H, т), 3,97-3,86 (2H, м), 3,67 (3H, c), 3,59 (2H, c), 3,22-3,10 (2H, м), 3,01-2,89 (2H, м), 2,77-2,60 (2H, м), 2,29-1,95 (2H, м), 1,86-1,66 (4H, м), 1,62-1,31 (4H, м), 0,94 (3H, т)

Приклад 2-39

Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-буксокси-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо]феніл)ацетат



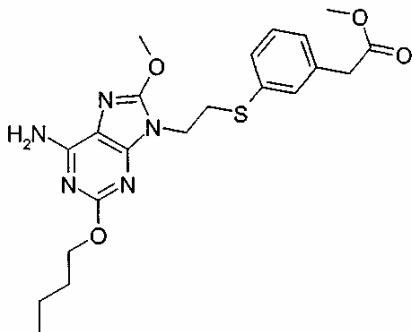
(i) 9-(2-Брометил)-2-бутокси-8-метокси-9Н-пурин-6-амін



Сполуку, одержану в Прикладі 2-1, стадія (v) (2г), карбонат калію (3,7г) і 1,2-диброметан (0,6мл) додають до диметилформаміду (20мл) і, використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-13, стадія (i), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору. Вихід: 1,2г (62%).

^1H ЯМР δ (CDCl₃) 5,15 (2H, c), 4,30 (4H, m), 4,13 (3H, c), 3,65 (2H, t), 1,82-1,72 (2H, m), 1,56-1,43 (2H, m), 0,97 (3H, t).

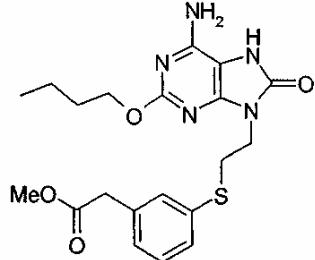
(ii) Метил-(3-([2-(6-аміно-2-бутокс-8-метокси-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо)феніл)ацетат



Сполуку, одержану на стадії (i) (200мг), метил-(3-меркаптофеніл)ацетат (110мг) і карбонат калію (100мг) перемішують в диметилформаміді (2мл) при кімнатній температурі. За годину реакцію завершують і очищення за допомогою RPHPLC, дає цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 150мг (58%).

^1H ЯМР δ (DMCO-d₆) 7,28-7,21 (3H, m), 7,11-7,06 (1H, m), 6,74 (2H, c), 4,13 (2H, t), 4,07-4,00 (2H, m), 4,00 (3H, c), 3,66 (2H, c), 3,61 (3H, c), 3,38-3,27 (2H, m), 1,64 (2H, квінтет), 1,39 (2H, секстет), 0,91 (3H, t).

(iii) Метил-(3-([2-(6-аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо)феніл)ацетат



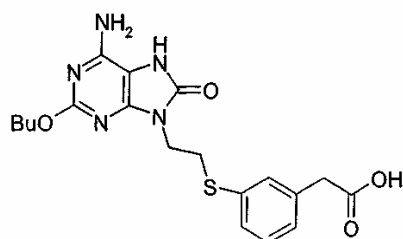
Сполуку, одержану на стадії (ii) (135мг) і 6 н розчин соляної кислоти (2мл) в ацетонітрилі (10мл) перемішують при нагріванні протягом 17

годин. Реакційну суміш упарюють до сухого стану, після чого додають метанол (20мл) і суміш 4н соляної кислоти/діоксану. Суміш нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом години, після чого розчинник видаляють перегонкою при зниженому тиску. Залишок розподіляють між насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію та етилацетатом. Органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки, у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 13мг (10%); температура плавлення = 232-233°C, MS APCI+ve 432 (M+H).

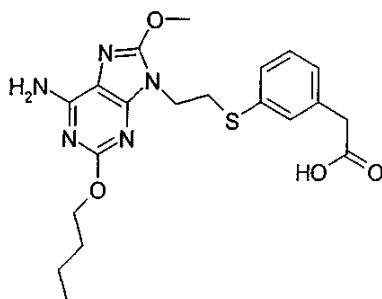
^1H ЯМР δ (DMCO-d₆ + CD₃OD) 7,24 (2H, m), 7,17 (2H, t), 7,04 (1H, d), 4,22 (2H, t), 4,06 (2H, t), 3,67 (3H, c), 3,58 (2H, c), 3,37 (2H, t), 1,73 (2H, квінтет), 1,48 (2H, секстет), 0,98 (3H, t).

Приклад 2-40

(3-([2-(6-Аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо)феніл)оцтова кислота



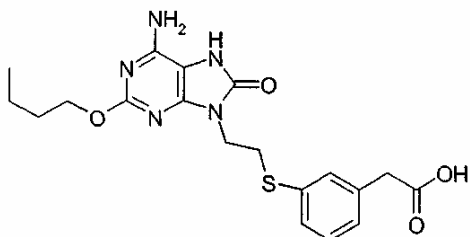
(i) (3-([2-(6-Аміно-2-бутокс-8-метокси-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо)феніл)оцтова кислота



Використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-39, стадія (ii), використовуючи (3-меркаптофеніл)оцтову кислоту (100мг), одержують цільову сполуку. Вихід: 70мг (28%); MS APCI+ve 432 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d₆) 7,28-7,22 (3H, m), 7,11-7,07 (1H, m), 6,77 (2H, c), 4,14 (2H, t), 4,04 (2H, t), 3,99 (3H, c), 3,55 (2H, c), 3,35 (2H, t), 1,64 (2H, квінтет), 1,4 (2H, секстет), 0,92 (3H, t).

(ii) (3-([2-(6-Аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]тіо)феніл)оцтова кислота



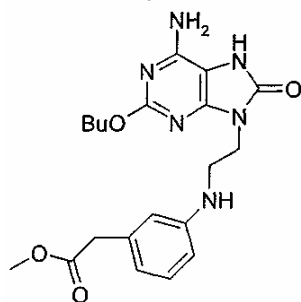
Сполуку, одержану на стадії (i) (70мг), додають до тетрагідрофурану (10мл) і 6н соляної кислоти

(2мл), після чого суміш нагрівають при температурі кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчинник видаляють перегонкою при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини. Вихід: 40мг (59%); температура плавлення = 205-207°C, MS APCI-ve 416 (M-H).

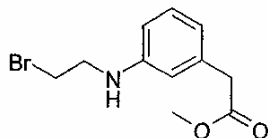
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 12,33 (1H, c), 9,85 (1H, c), 7,31-7,20 (3H, м), 7,08 (1H, д), 6,40 (2H, c), 4,12 (2H, т), 3,89 (2H, т), 3,55 (2H, c), 3,30 (2H, т), 1,64 (2H, квінтет), 1,38 (2H, секстет), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-41

Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил]аміно]феніл)ацетат



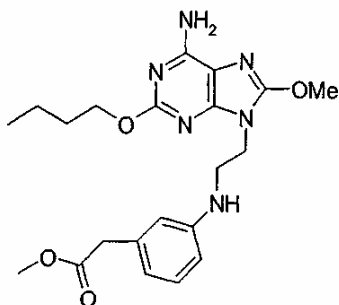
(i) Метил[3-[[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил]аміно]феніл]ацетат



Метил-(3-амінофеніл)ацетат (1г) і 1,2-диброметан (5мл) нагрівають при температурі 100°C протягом 5 годин. Після охолодження одержаний продукт очищують за допомогою хроматографії на колонці (етилацетат/ізогексан, 7:3) з одержанням цільової сполуки у вигляді масла. Вихід: 280мг (17%).

^1H ЯМР δ (CDCl₃) 7,14 (1H, т), 6,66 (1H, д), 6,59-6,52 (2H, м), 3,69 (3H, c), 3,58-3,53 (6H, м).

(ii) Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил]аміно]феніл)ацетат

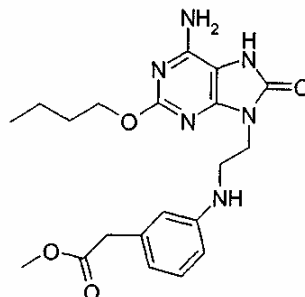


До розчину сполуки, одержаної в Прикладі 2-1, стадія (v) (0,2г) в диметилформаміді (2мл), додають карбонат калію (236мг) і потім додатково додають сполуку, одержану на стадії (i) (160мг). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. До реакційної суміші додають воду і екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать, упарюють і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 200мг (82%);

температура плавлення = 119-120°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,01 (1H, т), 6,77 (2H, c), 6,52 (1H, д), 6,48 (1H, c), 6,43 (1H, д), 5,82 (1H, т), 4,15 (2H, т), 4,05-3,93 (5H, м), 3,60 (3H, c), 3,50 (2H, c), 3,39-3,33 (2H, м), 1,65 (2H, квінтет), 1,40 (2H, секстет), 0,92 (3H, т).

(iii) Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил]аміно]феніл)ацетат



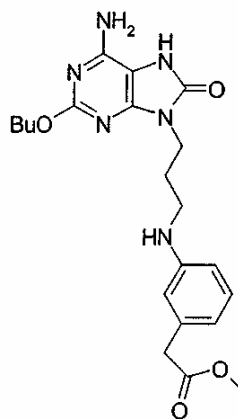
До розчину сполуки, одержаної на стадії (ii) (200мг) в метанолі (15мл) додають при перемішуванні 4н діоксан (5мл) і перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 13мг (6,7%); температура плавлення = 222-223°C, MS APCI+ve 415 (M+H).

PCT/JP2005/005401 130 WO 2005/092893

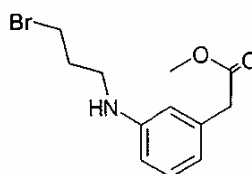
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6 + CD₃OD) 7,01 (1H, т), 6,59-6,43 (3H, м), 4,20 (2H, т), 4,01-3,91 (2H, м), 3,64 (3H, c), 3,49 (2H, c), 3,46-3,38 (2H, м), 1,70 (2H, квінтет), 1,45 (2H, секстет), 0,96 (3H, т).

Приклад 2-42

Метил-(3-[[3-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)пропіл]аміно]феніл)ацетат



(i) Метил [3-[[3-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)пропіл]аміно]феніл]ацетат

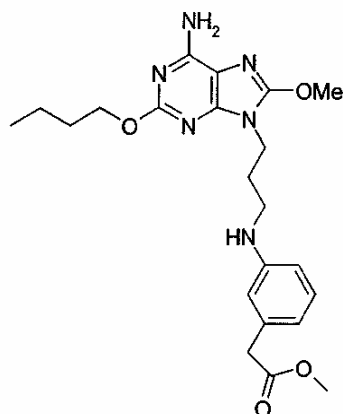


Використовуючи 1,3-дибромпропан (1,7мл) і метил-(3-амінофеніл)ацетат (280мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (i), одержують цільову

сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 200мг (70%).

^1H ЯМР δ (CDCl_3) 7,15-7,11 (1H, м), 6,62 (1H, д), 6,56-6,5 (2H, м), 3,69 (3H, с), 3,56-3,48 (4H, м), 3,33 (2H, т), 2,15 (2H, квінтет).

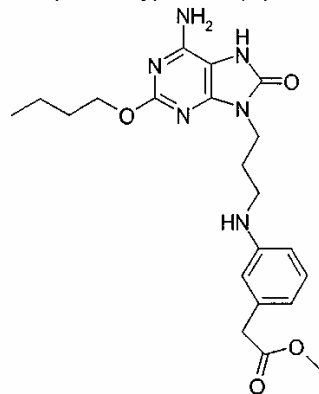
(ii) Метил-(3-([3-(6-аміно-2-бутокс-8-метокс-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно)феніл)ацетат



Використовуючи сполуку, одержану на стадії (i) (170мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (ii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 220мг (87%); температура плавлення = 129-130°C, MS APCI+ve 443 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 6,99 (1H, т), 6,44-6,38 (3H, м), 4,15 (2H, т), 4,02 (3H, с), 3,94 (2H, т), 3,59 (3H, с), 3,48 (2H, с), 2,96 (2H, т), 1,94 (2H, квінтет), 1,64 (2H, квінтет), 1,39 (2H, секстет), 0,91 (3H, т).

(iii) Метил-(3-([3-(6-аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно)феніл)ацетат

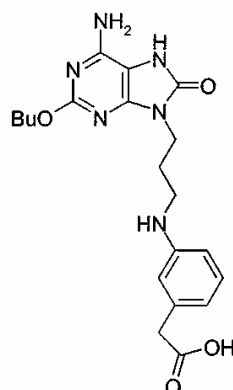


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (ii), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 63мг (31%); температура плавлення = 208-209°C, MS APCI+ve 429 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 9,86 (1H, с), 6,98 (1H, т), 6,46-6,35 (5H, м), 5,61 (1H, т), 4,13 (2H, т), 3,76 (2H, т), 3,58 (3H, с), 3,47 (2H, с), 3,00 (2H, кварта), 1,90 (2H, квінтет), 1,63 (2H, квінтет), 1,38 (2H, секстет), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-43

(3-([3-(6-Аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно)феніл)оцтова кислота

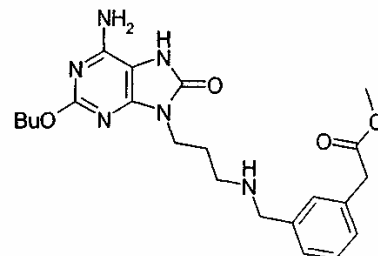


Сполуку, одержану в Прикладі 2-42 (70мг) розчиняють в метанолі (5мл), після чого додають розчин гідрохлориду літію (45мг) і воду (5мл). Використовуючи методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 14мг (21%); температура плавлення = 247°C, MS APCI-ve 413 (M-H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 6,85 (1H, т), 6,73-6,45 (2H, розширений с), 6,35 (2H, д), 6,28 (1H, д), 5,42 (1H, т), 4,11 (2H, т), 3,71 (2H, т), 3,08 (2H, с), 2,99-2,88 (2H, м), 1,92-1,80 (2H, м), 1,63 (2H, квінтет), 1,39 (2H, секстет), 0,92 (3H, т).

Приклад 2-44

Метил-[3-([3-(6-аміно-2-бутокс-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил)феніл]ацетат

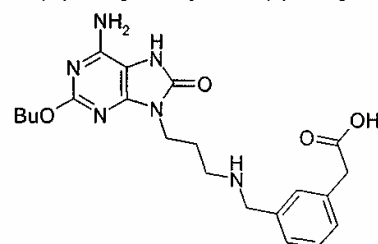


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-7, стадія (i) (180мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 55мг (32%); MS APCI+ve 443 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 7,29 (4H, м), 7,19 (1H, д), 6,58 (2H, с), 6,53 (3H, с), 4,13 (2H, т), 3,85 (2H, с), 3,73 (2H, т), 3,66 (2H, с), 3,60 (3H, с), 2,69 (2H, т), 1,90 (2H, квінтет), 1,63 (2H, квінтет), 1,38 (2H, секстет), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-45

([3-([3-(6-Аміно-2-бутокс-8-метокс-9H-пурин-9-іл)пропіл]аміно)метил)феніл]оцтова кислота

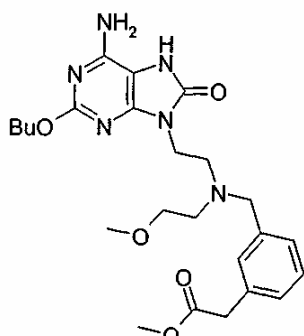


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-44 (30мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку. Вихід: 26мг (89%); MS APCI+ve 429 (M+H).

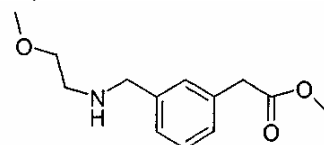
^1H ЯМР 6 (DMCO- d_6) 7,45 (1H, д), 7,40 (1H, с), 7,36 (1H, т), 7,30 (1H, д), 4,42 (2H, т), 4,08 (2H, с), 3,83 (2H, т), 3,58 (2H, с), 2,95 (2H, т), 2,16-2,05 (2H, м), 1,73 (2H, квінтет), 1,42 (2H, секстет), 0,94 (3H, т).

Приклад 2-46

Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат



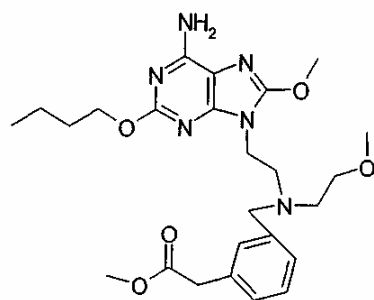
(i) Метил-(3-[[[2-(метоксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат-оксалат



При перемішуванні при температурі 0°C, до (2-метоксиетил)аміну (2,5мл) додають метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (0,5г), після чого суміш продовжують перемішувати протягом 5 хвилин. Одержаний продукт очищують за допомогою хроматографії на колонці (дихлорметан/7н розчин аміаку в метанолі, 9:1), після чого додають 1н щавлеву кислоту в етанолі з одержанням цільової сполуки у вигляді монооксалату. Вихід: 630мг (93%).

^1H ЯМР 6 (DMCO- d_6) 7,42-7,27 (4H, м), 4,11 (2H, с), 3,70 (2H, с), 3,62 (3H, с), 3,58 (2H, т), 3,28 (3H, с), 3,05 (2H, т).

(ii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9H-пурин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат

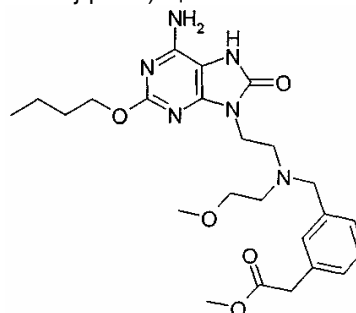


Суспензію сполуки, одержаної на стадії (i) (571мг), сполуки, одержаної в Прикладі 2-39, стадія (i) (300мг) і карбонату калію (730мг) в димети-

лформаміді (4мл) перемішують при температурі 55°C протягом 4 днів. Одержаний продукт охолоджують і фільтрують, фільтрат очищують за допомогою RP/HPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 140мг (32%); MS APCI+ve 501 (M+H).

^1H ЯМР 6 (CDCl $_3$) 7,17-7,06 (2H, м), 6,98 (2H, д), 6,94 (2H, с), 5,13 (2H, с), 4,19 (2H, т), 4,01-3,96 (5H, м), 3,68 (3H, с), 3,63 (2H, с), 3,55 (2H, с), 3,38 (2H, т), 3,26 (3H, с), 2,86 (2H, т), 2,73 (2H, т), 1,72 (2H, квінтет), 1,48 (2H, секстет), 0,95 (3H, т).

(iii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат

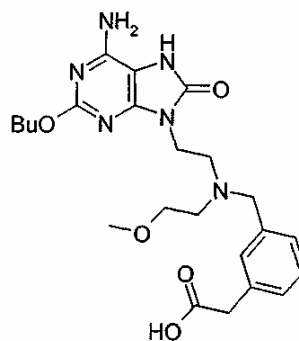


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (ii) (130мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 120мг (95%); MS APCI+ve 487 (M+H).

^1H ЯМР 6 (DMCO- d_6) 9,80 (1H, с), 7,15-7,10 (2H, м), 7,07-7,00 (2H, м), 6,36 (2H, с), 4,05 (2H, т), 3,76 (2H, т), 3,61 (2H, с), 3,58 (3H, с), 3,56 (2H, с), 3,30 (2H, с), 3,14 (3H, с), 2,76 (2H, т), 2,60 (2H, т), 1,59 (2H, квінтет), 1,35 (2H, секстет), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-47

(3-[[[2-(6-Аміно-2-бутоксид-8-метокси-9H-пурин-9-іл)етил](2-метоксиетил)аміно]метил]феніл)оцтова кислота

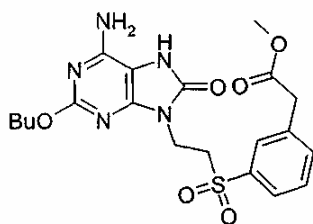


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-46 (40мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку. Вихід: 35мг (90%); MS APCI+ve 473 (M+H).

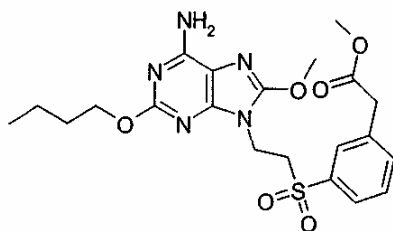
^1H ЯМР 6 (DMCO- d_6) 7,08 (1H, д), 7,02 (1H, т), 6,89-6,81 (2H, м), 6,64 (2H, с), 4,10 (2H, т), 3,72 (2H, т), 3,50 (2H, с), 3,31 (2H, т), 3,23 (2H, с), 3,15 (3H, с), 2,74 (2H, т), 2,61 (2H, т), 1,62 (2H, квінтет), 1,38 (2H, секстет), 0,91 (3H, т).

Приклад 2-48

Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]сульфоніл]феніл)ацетат



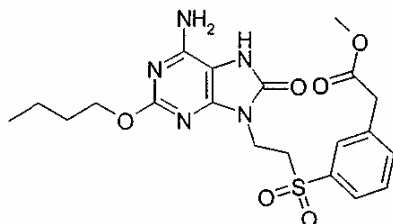
(i) Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9Н-пурин-9-іл)етил]сульфоніл]феніл)ацетат



Сполуку, одержану в Прикладі 2-39, стадія (ii) (200мг) розчиняють у воді (15мл) і ацетоні (20мл) і додають Оксон® (610мг) разом з достатньою кількістю карбонату натрію, щоб підтримати основну реакцію середовища і перемішують при кімнатній температурі протягом 0,5 годин. До реакційного розчину додають воду і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію упарюють і залишок очищують за допомогою RPHPLC з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 90мг (42%); MS APCI+ve 478 (M+H).

¹HЯМР δ (CD₃OD) 7,64-7,61 (1H, м), 7,60-7,58 (1H, м), 7,50-7,47 (1H, м), 7,40 (1H, т), 4,32 (2H, т), 4,26 (2H, т), 4,09 (3H, с), 3,91 (2H, т), 3,69 (3H, с), 3,67 (2H, с), 1,76 (2H, квінтет), 1,51 (2H, секстет), 1,00 (3H, т).

(ii) Метил-(3-[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил]сульфоніл]феніл)ацетат

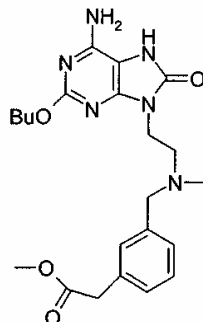


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (i) (80мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 30мг (38%); температура плавлення = 246-247°C, MS APCI+ve 464 (M+H).

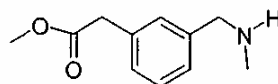
¹HЯМР δ (DMCO-d₆) 9,78 (1H, с), 7,77-7,73 (2H, м), 7,60-7,58 (1H, м), 7,53 (1H, т), 6,38 (2H, с), 4,12 (2H, т), 3,98 (2H, т), 3,82 (2H, т), 3,78 (2H, с), 3,63 (3H, с), 1,65 (2H, квінтет), 1,40 (2H, секстет), 0,93 (3H, т).

Приклад 2-49

Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9Н-пурин-9-іл)етил](метил)аміно]метил]феніл)ацетат



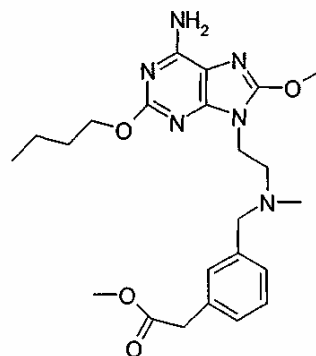
(i) Метил{3-[(метиламіно)метил]феніл}ацетат-оксалат



До 40% водного розчину метиламіну (10мл) додають метил-[3-(бромметил)феніл]ацетат (3г). Суміш перемішують протягом 0,5 годин, екстрагують етилацетатом та упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в етанолі (100мл) і оцтовій кислоті (10мл). Одержаний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом години в присутності 10% каталізатора паладію на вугіллі в атмосфері водню, після чого каталізатор видаляють фільтрацією. Фільтрат упарюють при зниженому тиску і залишок розподіляють між 2 н соляною кислотою та етилацетатом. Після відокремлення водної фракції її підлужують за допомогою карбонату калію і екстрагують етилацетатом. Екстракт сушать і упарюють з одержанням масла (1г). До одержаного масла в етанолі (5мл) додають щавлеву кислоту (467мг) з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 1,3г (37%).

¹HЯМР δ (DMCO-d₆) 7,41-7,28 (4H, м), 4,09 (2H, с), 3,71 (2H, с), 3,62 (3H, с), 2,54 (3H, с).

(ii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксид-8-метокси-9Н-пурин-9-іл)етил](метил)аміно]метил]феніл)ацетат

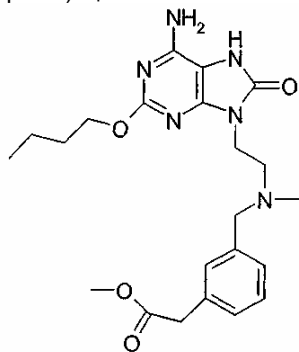


Використовуючи 500мг сполуки, одержаної на стадії (i), і 300мг сполуки, одержаної в Прикладі 2-39, стадія (i), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-46, стадія (ii), одержують цільову сполуку у вигляді безбарв-

ної твердої речовини. Вихід: 130мг (33%); MS APCI+ve 457 (M+H).

^1H ЯМР δ (CD_3OD) 7,11-7,01 (2H, м), 6,89-6,84 (2H, м), 4,16 (2H, т), 4,06-3,99 (5H, м), 3,64 (3H, с), 3,51 (2H, с), 3,46 (2H, с), 2,68 (2H, т), 2,33 (3H, с), 1,68 (2H, квінтет), 1,44 (2H, секстет), 0,95 (3H, т).

(iii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил](метил)аміно]метил]феніл)ацетат

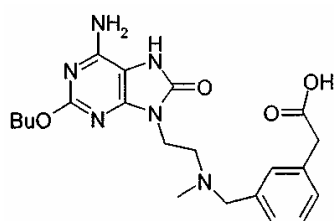


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (ii) (125мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини кремового кольору. Вихід: 85мг (97%); MS APCI+ve 443 (M+H).

^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 9,84 (1H, с), 7,14 (1H, т), 7,06 (1H, д), 7,03-6,96 (2H, м), 6,39 (2H, с), 4,06 (2H, т), 3,80 (2H, т), 3,59 (3H, с), 3,56 (2H, с), 3,47 (2H, с), 2,63 (2H, т), 2,18 (3H, с), 1,59 (2H, квінтет), 1,34 (2H, секстет), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-50

(3-[[[2-(6-Аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)етил](метил)аміно]метил]феніл)оцтова кислота

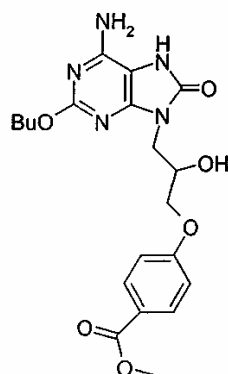


Використовуючи сполуку, одержану в Прикладі 2-49 (60мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-12, одержують цільову сполуку у вигляді твердої речовини. Вихід: 35мг (60%); температура плавлення = 164-166°C, MS APCI-ve 427 (M-H).

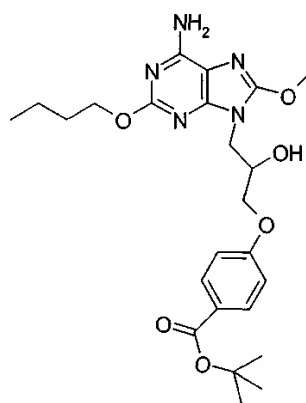
^1H ЯМР δ (DMCO-d_6) 9,90 (1H, с), 7,12 (1H, т), 7,06 (1H, д), 7,01-6,95 (2H, м), 6,39 (2H, с), 4,06 (2H, т), 3,80 (2H, т), 3,45 (4H, д), 2,64 (2H, т), 2,17 (3H, с), 1,59 (2H, квінтет), 1,34 (2H, секстет), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-51

Метил-4-[3-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)-2-гідроксипропокси]бензоат

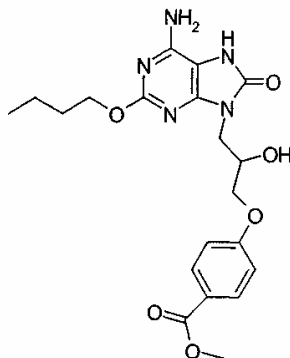


(i) трет-Бутил-4-[3-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)-2-гідроксипропокси]бензоат



Суспензію сполуки, одержаної в Прикладі 2-1, стадія (v) (330мг), трет-бутил-4-(оксилан-2-ілметокси)бензоат (256мг) і карбонату калію (365мг) в 2-метилпропан-2-олі (2,5мл) нагрівають при температурі 50°C протягом 24 годин. Суміш охолоджують і розподіляють між водою та етилацетатом. Органічну фракцію сушать, упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою флеш-хроматографії на колонці (етилацетат/ізогексан, 8:2) з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвного масла. Вихід: 260мг (62%); Чистота близько 80%, MS APCI+ve 488 (M+H).

(ii) Метил-4-[3-(6-аміно-2-бутоксидігідропурин-9-іл)-2-гідроксипропокси]бензоат

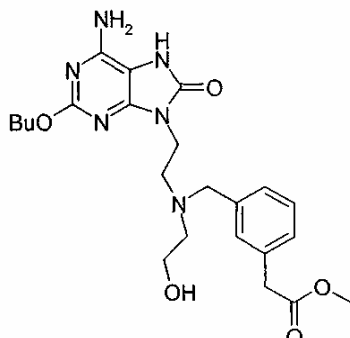


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (i) (260мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку, у вигляді твердої речовини. Вихід: 35мг (15%); MS APCI+ve 432 (M+H).

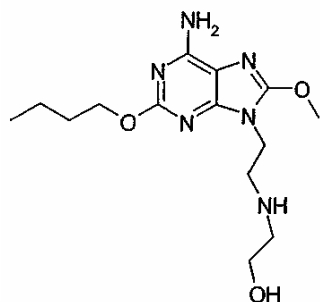
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,88 (1H, c), 7,88 (2H, д), 6,96 (2H, д), 6,40 (2H, c), 5,39 (1H, д), 4,36-4,21 (1H, м), 4,10-3,95 (4H, м), 3,82 (1H, c), 3,81 (3H, c), 1,57 (2H, квінтет), 1,34 (2H, секстет), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-52

Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етил](2-гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат



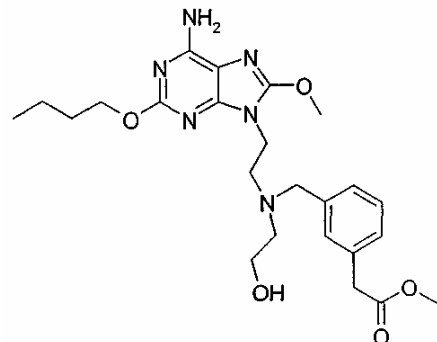
(i) 2-[[[2-(6-Аміно-2-бутокси-8-метокси-9H-пурин-іл)етил]аміно]етанол



До сполуки, одержаної за допомогою Прикладу 2-39, стадія (i) (300мг), в ацетонітрилі (5мл) додають 2-аміноетанол (265мг) і нагрівають при температурі 70°C протягом 24 годин. Реакційну суміш очищують за допомогою хроматографії на колонці (етилацетат/7н розчин аміаку в метанолі, 95:5) з одержанням цільової сполуки. Вихід: 295мг (100%).

^1H ЯМР δ (CDCl₃) 5,20 (2H, c), 4,27 (2H, т), 4,11 (3H, c), 4,05 (2H, т), 3,60 (2H, т), 3,03 (2H, т), 2,82 (2H, т), 1,81-1,69 (2H, м), 1,49 (2H, секстет), 0,96 (3H, т).

(ii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутокси-8-метокси-9H-пурин-іл)етил](2-гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат

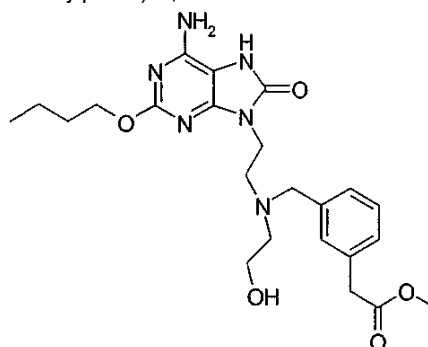


Суспензію сполуки, одержаної на стадії (i) (270мг), метил-[3-(бромметил)феніл] ацетат (245мг) і карбонату калію (140мг) в ацетонітрилі

(3мл) перемішують при кімнатній температурі протягом 24 годин. До одержаного продукту додають воду, і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску, після чого очищують за допомогою хроматографії на колонці (суміш дихлорметан/7н розчин аміаку в метанолі, 95:5) з одержанням цільової сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 170мг (42%); MS APCI+ve 487(M+H).

^1H ЯМР δ (CDCl₃) 7,11-7,04 (2H, м), 6,88-6,82 (2H, м), 5,16 (2H, c), 4,24 (2H, т), 3,98 (3H, c), 3,95 (2H, т), 3,67 (3H, c), 3,62-3,56 (2H, м), 3,52 (2H, c), 3,51 (2H, c), 3,33-3,27 (1H, м), 2,84 (2H, т), 2,74 (2H, т), 1,75 (2H, квінтет), 1,48 (2H, секстет), 0,96 (3H, т).

(iii) Метил-(3-[[[2-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)етил](2-гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат

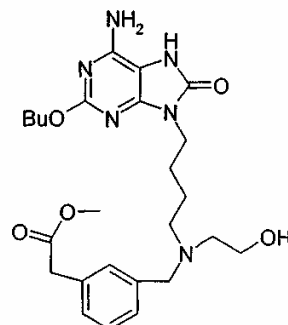


Використовуючи сполуку, одержану на стадії (ii) (170мг), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-41, стадія (iii), одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 150мг (91%); MS APCI+473 ve (M+H).

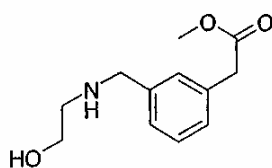
^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,81 (1H, c), 7,09 (1H, т), 7,03-6,98 (3H, м), 6,36 (2H, c), 4,34 (1H, т), 4,05 (2H, т), 3,73 (2H, т), 3,59 (3H, c), 3,57 (2H, c), 3,54 (2H, c), 3,39 (2H, кв), 2,73, (2H, т), 2,54 (2H, т), 1,58 (2H, квінтет), 1,35 (2H, секстет), 0,89 (3H, т).

Приклад 2-53

Метил-(3-[[[4-(6-аміно-2-бутокси-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](2-гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат



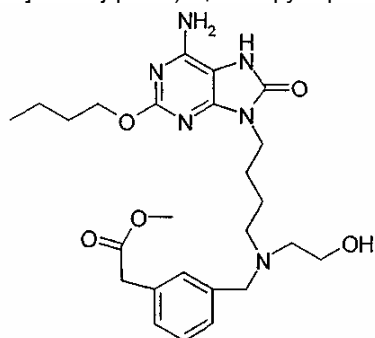
(i) Метил-(3-[[[2-(гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат-оксалат



Використовуючи 2-аміноетанол (2,5мл), а також методику, аналогічну методиці одержання сполуки за Прикладом 2-46, стадія (i), одержують цільову сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. Вихід: 250мг (39%)

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 7,43-7,27 (4H, м), 4,13 (2H, с), 3,70 (2H, с), 3,65 (2H, т), 3,62 (3H, с), 2,94 (2H, т).

(ii) Метил-(3-[[[4-(6-аміно-2-бутоксид-8-оксо-7,8-дигідро-9H-пурин-9-іл)бутил](2-гідроксиетил)аміно]метил]феніл)ацетат-фумарат

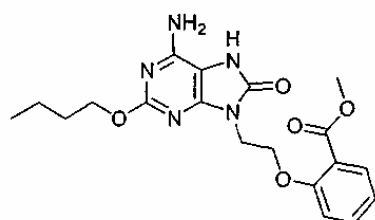


Суспензію сполуки, одержаної в Прикладі 2-13, стадія (i) (200мг), сполуки, одержаної на стадії (i) (170мг), а також карбонату калію (300мг) в диметилформаміді (5мл) перемішують при температурі 70°C протягом ночі і до одержаного продукту додають воду. Суміш екстрагують етилацетатом, органічну фракцію сушать та упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в метанолі (10мл), після чого додають суміш 4н соляної кислоти/діоксану (5мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 годин та упарюють при зниженому тиску і очищують за допомогою RP-HPLC. Потім продукт переводять у фумарат, використовуючи 1н фумарову кислоту в етанолі з одержанням цільової сполуки. Вихід: 19мг (6%); MS APCI+501 ve (M+H).

^1H ЯМР δ (ДМСО- d_6) 9,86 (1H, с), 7,25-7,09 (4H, м), 6,61 (2H, с), 6,39* (2H, с), 4,13 (2H, т), 3,65-3,61 (4H, м), 3,59 (3H, с), 3,56 (2H, с), 3,44 (2H, т), 2,49-2,45 (2H, м), 1,63 (4H, квінтет), 1,45-1,32 (4H, м), 0,90 (3H, т).

Приклад 3

Синтез 2-бутоксид-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну

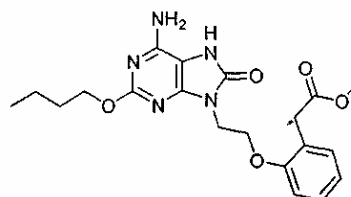


Названу в заголовку сполуку одержують за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,91 (1H, розширений с), 7,55 (1H, дд, J=1,7, 7,6Гц), 7,48 (1H, дт, J=1,7, 8,2Гц), 7,17 (1H, д, J=8,2Гц), 7,00 (1H, т, J=7,6Гц), 6,41 (2H, розширений с), 4,35 (2H, т, J=5,7Гц), 4,09 (2H, т, J=6,6Гц), 4,05 (2H, т, J=5,7Гц), 3,61 (3H, с), 1,64-1,58 (2H, м), 1,42-1,37 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 4

Синтез 2-бутоксид-8-оксо-9-[2-(2-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

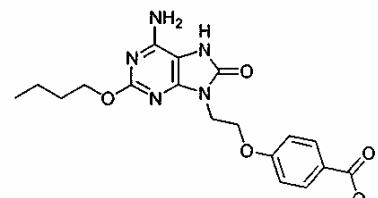


Названу в заголовку сполуку одержують за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,89 (1H, розширений с), 7,19 (1H, дт, J=1,7, 8,1Гц), 7,11 (1H, дд, J=1,5, 7,4Гц), 6,98 (1H, д, J=7,6Гц), 6,86 (1H, т, J=7,6Гц), 6,41 (2H, розширений с), 4,23 (2H, т, J=5,7Гц), 4,12 (2H, т, J=6,6Гц), 4,03 (2H, т, J=5,7Гц), 3,47 (2H, с), 3,46 (3H, с), 1,65-1,61 (2H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 0,90 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 5

Синтез 2-бутоксид-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну

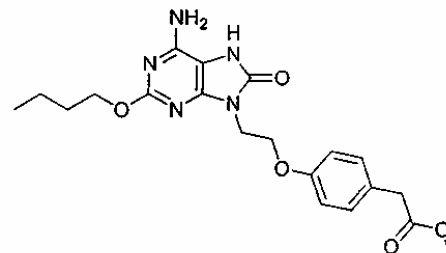


Названу в заголовку сполуку одержують за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,78 (1H, розширений с), 7,87 (2H, д, J=8,9Гц), 6,97 (2H, д, J=8,9Гц), 6,43 (2H, розширений с), 4,37 (2H, т, J=5,0 Гц), 4,08-4,02 (4H, м), 3,80 (2H, с), 1,63-1,58 (2H, м), 1,35-1,30 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 6

Синтез 2-бутоксид-8-оксо-9-[2-(4-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

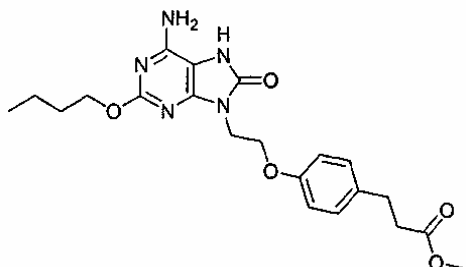


Названу в заголовку сполуку одержують за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,90 (1H, с), 7,14 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 6,84 (2H, д, $J=8,7\text{Гц}$), 6,42 (2H, розширений с), 4,24 (2H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 4,12 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 4,03 (2H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 3,58 (3H, с), 3,57 (2H, с), 1,65-1,61 (2H, м), 1,39-1,34 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

Приклад 7

Синтез 2-бutoкси-8-оксо-9-[2-[4-(2-метоксикарбонілетил)фенокси]етил]аденіну

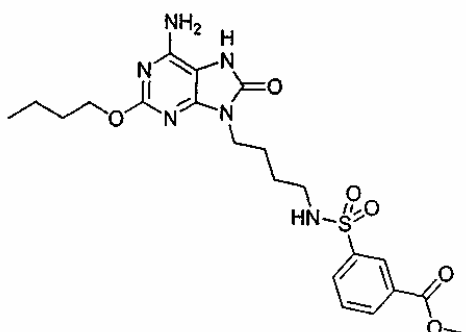


До 2-бutoкси-8-бром-9-[2-[4-(2-ціаноетил)фенокси]етил]аденіну (948мг, 2,1ммоль), одержаному в Порівняльному прикладі 16, додають воду (20мл) і 5н гідроксид калію (20мл), після чого суміш перемішують при температурі 95°C протягом 6 годин. Значення рН одержаної суміші доводять до 5 за допомогою концентрованої соляної кислоти, після чого осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією. Додають метанол (25мл) і сірчану кислоту (400мкл) з подальшим перемішуванням при температурі 90°C протягом 4 годин. Реакційний розчин нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією з одержанням 750мг (1,7ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 85%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,90 (1H, розширений с), 7,08 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 6,80 (2H, д, $J=8,6\text{Гц}$), 6,41 (2H, розширений с), 4,24 (2H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 4,11 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 4,01 (2H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 3,67 (3H, с), 2,76 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 2,55 (2H, т, $J=7,6\text{Гц}$), 1,64-1,59 (2H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

Приклад 8

Синтез 2-бutoкси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденіну



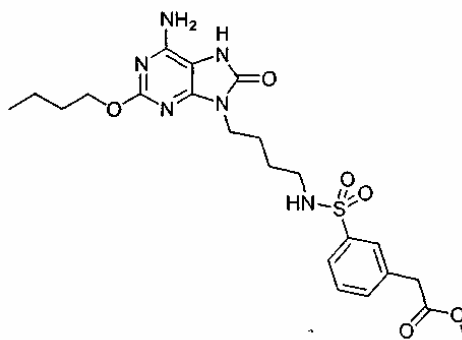
До 2-бutoкси-8-метокси-9-[4-(3-метоксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденіну (64мг, 0,13ммоль), одержаному в Порівняльному прикладі 22, додають метанол (10мл) і сірчану кислоту (300мкл), після чого суміш перемішують при температурі 85°C протягом 3 годин. Суміш нейтралізують насиченим розчином

гідрокарбонату натрію, розбавляють водою і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією з одержанням 54мг (0,11ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 87%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,82 (1H, с), 8,30 (1H, дд, $J=1,4, 1,7\text{Гц}$), 8,17 (1H, ддд, $J=1,3, 1,4, 7,9\text{Гц}$), 8,01 (1H, ддд, $J=1,3, 1,7, 7,9$), 7,78 (1H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 7,72 (1H, т, $J=7,9\text{Гц}$), 6,49 (2H, розширений с), 4,11 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 3,89 (3H, с), 3,58 (2H, т, $J=6,7\text{Гц}$), 2,77 (2H, дт, $J=5,8, 6,6\text{Гц}$), 1,64-1,59 (4H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 1,33-1,28 (2H, м), 0,89 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

Приклад 9

Синтез 2-бutoкси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденіну

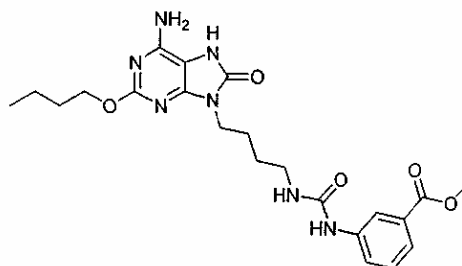


До 2-бutoкси-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденіну (100мг, 0,2ммоль) одержаного в Порівняльному прикладі 9, додають метанол (15мл) і сірчану кислоту (200мкл), після чого суміш перемішують при температурі 80°C протягом 3 годин. Суміш нейтралізують водним розчином аміаку, після чого додають воду. Осаджену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 89мг (0,2ммоль) названої в заголовку сполуки, у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 91%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,82 (1H, с), 7,68 (1H, с), 7,66-7,64 (1H, м), 7,59 (1H, т, $J=5,8\text{Гц}$), 7,52-7,50 (1H, м), 6,40 (2H, розширений с), 4,12 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 3,81 (3H, с), 3,59 (2H, т, $J=6,6\text{Гц}$), 2,75 (2H, дт, $J=5,8, 6,6\text{Гц}$), 1,65-1,58 (4H, м), 1,40-1,34 (2H, м), 1,36-1,29 (2H, м), 0,91 (3H, т, $J=7,4\text{Гц}$).

Приклад 10

Синтез 2-бutoкси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну



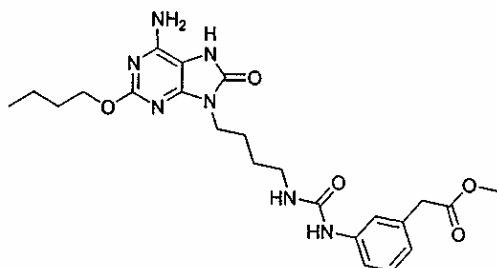
Названу в заголовку сполуку одержують за допомогою методики, аналогічній одержанню сполуки за Прикладом 8.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 9,85 (1H, розширений с), 8,67 (1H, с), 8,10 (1H, дд, $J=1,5, 2,2\text{Гц}$), 7,56 (1H,

ддд, J=1,0, 2,2, 8,2Гц), 7,47 (1H, ддд, J=1,0, 1,5, 7,6Гц), 7,34 (1H, дд, J=7,6, 8,2Гц), 6,40 (2H, розширений с), 6,17 (1H, т, J=5,7Гц), 4,13 (2H, т, J=6,6Гц), 3,83 (3H, с), 3,67 (2H, т, J=6,8Гц), 3,10 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,69-1,63 (2H, м), 1,64-1,59 (2H, м), 1,44-1,37 (2H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 0,88 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 11

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[4-(3-метоксикарбоніламетилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну



До розчину 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-гідроксиметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну (300мг, 0,66ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 27, в хлороформі (7мл) додають охолоджений льодом триетиламін (1,08мл, 7,86ммоль) і тіонілхлорид (143мкл, 3,94ммоль), після чого суміш перемішують протягом 5 хвилин. Потім додають насичений розчин гідрокарбонату натрію, суміш розбавляють водою та екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в ДМФА 10мл, після чого при кімнатній температурі додають ціанід натрію 96мг (2,0ммоль), з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 22 годин. До реакційної суміші додають насичений розчин хлориду амонію і суміш упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду і суміш екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають насиченим розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають метанол (5мл) і 5н гідроксид калію (5мл) з подальшим перемішуванням при температурі 90°C протягом 6,5 годин. Одержану суміш нейтралізують концентрованою соляною кислотою та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають метанол (20мл) і суміш обробляють концентрованою сірчаною кислотою (0,3мл), з подальшим перемішуванням при температурі 90°C протягом 2 годин. Після охолодження одержану суміш нейтралізують водним розчином аміаку і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією з одержанням 140мг (0,29ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 44%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,85 (1H, с), 8,39 (1H, с), 7,34 (1H, с), 7,26 (1H, д, J=8,2Гц), 7,14 (1H, дд, J=7,5, 8,2Гц), 6,76 (1H, д, J=7,5Гц), 6,40 (2H, розширений с), 6,10 (1H, т, J=5,7Гц), 4,13 (2H, т, J=6,6Гц), 3,60 (3H, с), 3,58 (2H, с), 3,08 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,68-1,60 (4H, м), 1,40-1,32 (4H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад 12

Інтерферон-індукуюча дія на клітини селезінки щурів (in vitro)

Здійснюють забір селезінки у щура лінії CD(SD)IGS (самець віком 8-10 тижнів). Суспензію клітин селезінки 1×10⁷кл/мл готують за допомогою безсироваткового бульйону MEN, по 0,1мл якого розливають по комірках 96-коміркового мікропланшета. Досліджуваний зразок розбавляють бульйоном (що містить 0,2% ДМСО) по 0,1мл в кожну комірку та інкубують в інкубаторі з 5% CO₂ при 37°C протягом 24 годин. Культуральний бульйон центрифугують для одержання супернатанту інкубації. Активність інтерферону в супернатанті бульйону вимірюють кількісно за допомогою частково поліпшеного біологічного методу, описаного в А. Armstrong, Methods in Enzymology 78, 381-7. Тобто після того, як мишачі фібробласти L929 в концентрації 4×10⁴кл/50мкл культивують в 96-комірковому культуральному планшеті протягом 7 годин, до них додають 50мкл розбавленого культурального супернатанту і цю суміш додатково культивують протягом 17 годин. Після видалення культурального бульйону в кожну комірку додають 100мкл культури вірусу везикулярного стоматиту та визначають ефект денатурації клітин через 44 години з моменту зараження вірусом фарбуванням нейтральним червоним. У Таблиці 30 показана інтерферон-індукуюча активність (мінімальна ефективна концентрація) для кожної сполуки.

Таблиця 30

Сполука	Мінімальна ефективна концентрація (нМ)	Сполука	Мінімальна ефективна концентрація (нМ)
Зразок 1	0,3	Контрольний зразок 1	10
Зразок 2	3	Контрольний зразок 2	30
Зразок 3	1	Контрольний зразок 3	100
Зразок 4	1	Контрольний зразок 4	100
Зразок 6	10	Контрольний зразок 6	100
Зразок 8	3	Контрольний зразок 8	100
Зразок 9	3	Контрольний зразок 9	300
Зразок 10	1	Контрольний зразок 10	300
Зразок 11	10	Контрольний зразок 11	100

Приклад 13

Тест метаболічної стабільності з використанням людської плазми.

У плазму, виготовлену з свіжої крові людини, додають досліджувану сполуку (що містить 1% ДМСО) в кінцевій концентрації 1мкМ.

Після метаболічної взаємодії з естеразою плазми протягом 15 хвилин при 37°C досліджувану сполуку видаляють за допомогою етилацетату і

аналізують кількісно за допомогою обернено-фазної хроматографії. Метаболічна стабільність досліджуваної сполуки представлена у вигляді залишкової кількості (у відсотках) від початкової концентрації, прийнятої за 100%. Результати наведені в Таблиці 31.

Таблиця 31

Сполука	Залишковий рівень (%)
Зразок 2	1,4
Зразок 9	<1,0

Приклад 14

Тест метаболічної стабільності за допомогою фракції S9 печінки щурів.

Реакцію з використанням фракції S9 печінки щурів проводять в 96-комірковому планшеті за допомогою скринінг-робота (Tescan Compaq). Розчин фракції S9 готують шляхом додавання 20мл 250мМ Крі (рН 7,4) і 20мл води деіонізованої до 10мл фракції S9 печінки щурів, розчин кофактора готують розчиненням 220мг NADPH в 40,5мл води деіонізованої (кінцева концентрація 6мМ) і розчин ІS (внутрішнього стандарту) готують шляхом додавання 300мкл розчину ІS (розчин ДМСО 1мМ) в 30мл ацетонітрилу (100-кратне розведення). Тестоване сполука (розчин ДМСО 1мМ) розбавляють в інкубаторі при 37°C. Після того, як 35мкл одержаного розчину додають в 96-комірковий планшет (24 зразки/планшет), планшети (планшети зразків, 96-коміркові планшети для розбавлення, планшети з глибокими комірками для реакції і відновлення, планшети для виділення твердої фази) і реагенти (розчин фракції S9, розчин кофактора, розчин ІS (внутрішнього стандарту), стоп-реагент, ацетонітрил для елювання) поміщають в певних положеннях в камеру робота і запускають реакцію (концентрація тестованих сполук 1мМ). Інкубацію проводять при струшуванні при 37°C, виділяють тверду фазу (в той же час додають внутрішній стандарт для аналізу). До відновлених зразків 200мкл/комірка додають 50мкл ацетонітрилу в кожен комірку і в 2 планшети з глибокими комірками FALCON додають по 100мкл розчину в кожен комірку. Проводять аналіз з використанням рідинної хроматографії/мас-спектрометрії, описують хроматографію досліджуваної сполуки і внутрішнього стандарту і підраховують площу піку. Потім обчислюють стабільність (залишковий рівень після реакції). Результати представлені в Таблиці 32.

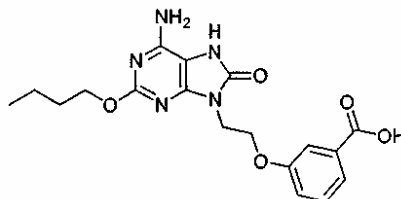
Таблиця 32

Сполука	Залишковий рівень (%)
Приклад 1	0
Приклад 2	1
Приклад 3	0
Приклад 4	0
Приклад 5	0
Приклад 6	0

Приклад 7	0
Приклад 8	0
Приклад 9	0
Приклад 10	1

Порівняльний приклад 1

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілфенокси)етил]аденіну



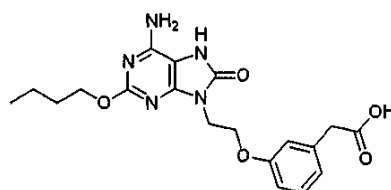
До

2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну (50мг, 0,12ммоль), одержаного в Прикладі 1, додають метанол (2,5мл) і 2,5н гідроксид калію (5мл), після чого суміш перемішують при температурі 85°C протягом 4,5 годин. Після охолодження додають воду і значення рН одержаної реакційної суміші доводять до 5 за допомогою концентрованої соляної кислоти. Осад кристалів відокремлюють фільтрацією з одержанням 49мг (0,12ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 100%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 13,02 (1H, розширений), 10,23 (1H, розширений c), 7,51 (1H, дд, J=1,2, 8,8Гц), 7,38-7,36 (2H, м), 7,14 (1H, дд, J=0,8, 2,6Гц), 6,57 (2H, розширений c), 4,32 (2H, т, J=5,7Гц), 4,11-4,04 (4H, м), 1,65-1,60 (2H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний приклад 2

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну



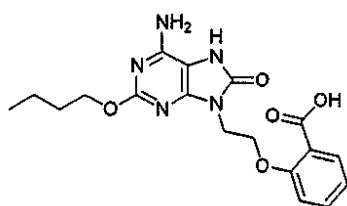
3

2-бутокси-8-оксо-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну, 15мг (0,04ммоль), синтезованого в Прикладі 2, одержують 10мг (0,03ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1. Вихід: 70%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,43 (1H, розширений), 9,93 (1H, c), 7,22-7,20 (1H, м), 6,81-7,78 (3H, м), 6,45 (2H, розширений), 4,24 (2H, т, J=5,8Гц), 4,12 (2H, т, J=6,6Гц), 4,04 (2H, т, J=5,8Гц), 3,50 (2H, c), 1,65-1,60 (2H, м), 1,39-1,35 (2H, м), 0,90 (3H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний приклад 3

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(2-гідроксикарбонілфенокси)етил]аденіну

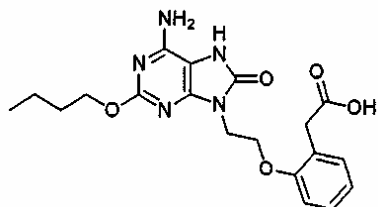


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,46 (1H, розширений), 10,03 (1H, розширений с), 7,61 (1H, дд, $J=1,7$, 7,6Гц), 7,45 (1H, дт, $J=1,7$, 8,2Гц), 7,16 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 7,00 (1H, т, $J=7,6$ Гц), 6,49 (2H, розширений с), 4,33 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 4,09 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,04 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 1,64-1,59 (2H, м), 1,39-1,34 (2H, м), 0,89 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Порівняльний приклад 4

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(2-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

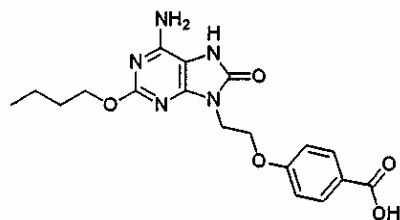


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,17 (1H, розширений), 10,35 (1H, розширений с), 7,16-7,14 (1H, м), 6,97 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 6,86 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 6,58 (2H, розширений с), 4,21 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,02 (2H, т, $J=5,7$ Гц), 3,40 (2H, с), 1,65-1,60 (2H, м), 1,39-1,35 (2H, м), 0,88 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Порівняльний приклад 5

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілбензилфенокси)етил]аденіну

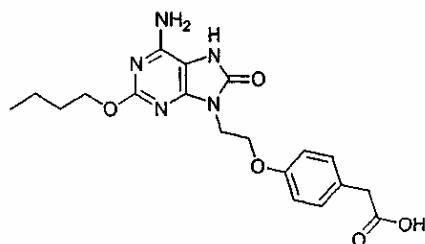


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,62 (1H, розширений), 9,47 (1H, розширений с), 7,84 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,97 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,35 (2H, розширений с), 4,36 (2H, т, $J=5,0$ Гц), 4,11-4,08 (4H, м), 1,65-1,60 (2H, м), 1,37-1,32 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Порівняльний приклад 6

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

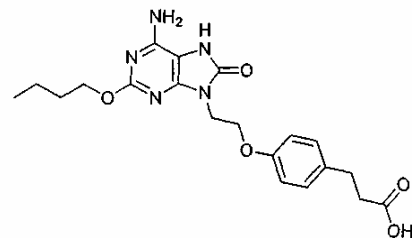


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,25 (2H, розширений), 9,97 (1H, розширений); 7,12 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,83 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,44 (2H, розширений с), 4,24 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,12 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,03 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 3,45 (2H, с), 1,65-1,60 (2H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Порівняльний приклад 7

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[2-(4-гідроксикарбонілетил)фенокси]етил]аденіну

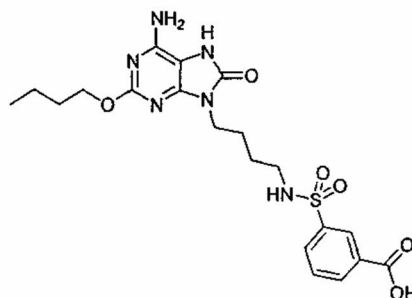


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 12,12 (1H, розширений), 10,03 (1H, розширений с), 7,09 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,79 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,47 (2H, розширений с), 4,22 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 4,11 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 4,04 (2H, т, $J=5,8$ Гц), 2,72 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 2,43 (2H, т, $J=7,6$ Гц), 1,64-1,59 (2H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Порівняльний приклад 8

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілбензолсульфо-намід)бутил]аденіну



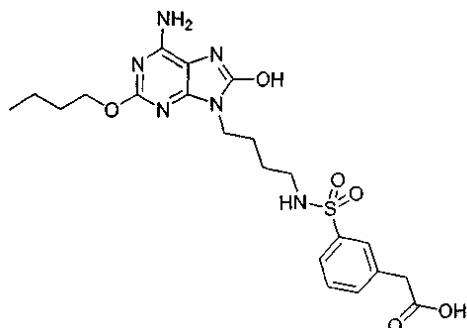
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 13,59 (1H, розширений), 10,06 (1H, розширений с), 8,29 (1H, дд, $J=1,4$, 1,7Гц), 8,13 (1H, ддд, $J=1,3$, 1,4, 7,9Гц), 7,92 (1H, ддд, $J=1,3$, 1,7, 7,9Гц), 7,71 (1H, т, $J=5,8$ Гц), 7,66 (1H, т, $J=7,9$ Гц), 6,47 (2H, розширений с), 4,11 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,60 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 2,75 (2H, дт,

J=5,8, 6,6Гц), 1,63-1,58 (4H, м), 1,38-1,32 (4H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний приклад 9

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилбензолсульфонамід)бутил]аденіну

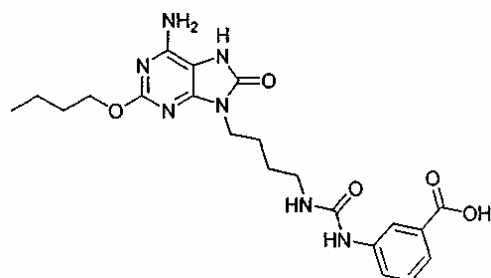


До 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-ціанометилбензолсульфонамід)бутил]аденіну (190мг, 0,4ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 25, додають метанол (3мл) і 3,7н гідроксид калію (3мл), після чого суміш перемішують при температурі 90°C протягом 3 годин. Значення pH одержаної суміші доводять до 5 за допомогою 1 н соляної кислоти і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією. Одержану тверду речовину розчиняють в гідроксиді натрію і промивають хлороформом. Значення pH водної фракції доводять до 5 за допомогою 1н водного розчину соляної кислоти і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією з одержанням 145мг (0,3ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 73%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,48 (1H, розширений с), 9,98 (1H, с), 7,68 (1H, с), 7,64-7,62 (1H, м), 7,58 (1H, т, J=5,9Гц), 7,50-7,48 (1H, м), 7,48 (1H, д, J=1,0Гц), 6,48 (2H, розширений с), 4,12 (2H, т, J=6,6Гц), 3,69 (2H, розширений с), 3,59 (2H, т, J=6,6Гц), 2,75 (2H, дт, J=5,9, 6,6Гц), 1,65-1,58 (4H, м), 1,40-1,36 (2H, м), 1,35-1,29 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний приклад 10

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну



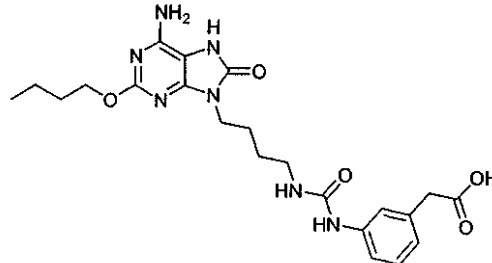
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,82 (1H, розширений с), 9,86 (1H, с), 8,61 (1H, с), 8,01 (1H, дд, J=1,5, 2,2Гц), 7,57 (1H, ддд, J=1,0, 2,2, 8,2Гц), 7,45 (1H, ддд, J=1,0, 1,5, 7,6Гц), 7,31 (1H, дд, J=7,6, 8,2Гц), 6,41 (2H, розширений с), 6,16 (1H, т, J=5,7Гц), 4,13 (2H, т, J=6,6Гц), 3,68 (2H, т, J=6,8Гц), 3,10 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,70-1,64 (2H, м), 1,64-1,59 (2H, м),

1,44-1,37 (2H, м), 1,39-1,33 (2H, м), 0,88 (3H, т, J=7,4Гц).

Порівняльний приклад 11

Синтез 2-бутокси-8-оксо-9-[4-(3-гідроксикарбонілметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну

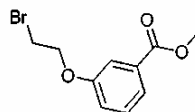


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,29 (1H, розширений), 9,90 (1H, с), 8,38 (1H, с), 7,28 (1H, с), 7,25 (1H, д, J=8,2Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,5, 8,2Гц), 6,76 (1H, д, J=7,5Гц), 6,41 (2H, розширений с), 6,10 (1H, т, J=5,7Гц), 4,14 (2H, т, J=6,6Гц), 3,68 (2H, т, J=6,8Гц), 3,46 (2H, с), 3,08 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,68-1,59 (4H, м), 1,42-1,35 (4H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 1

Синтез метил-3-(2-бромометокси)бензоату

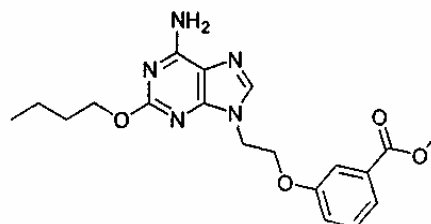


До розчину метил-3-гідроксибензоату (2,00г, 13,1ммоль) в ацетоні (50мл) додають карбонат калію (3,18г, 23,0ммоль) і 1,2-диброметан (6,4мл, 74,1ммоль), після чого суміш перемішують при температурі 85°C протягом 24 годин. Після охолодження одержаний продукт упарюють при зниженому тиску. До залишку додають 75мл води і суміш екстрагують етилацетатом. Органічну фракцію промивають 1н водним розчином гідроксиду натрію, водою і насиченим розсілом, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску, у вказаному порядку. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням 1,79г (6,9ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді масла жовтого кольору. Вихід: 53%.

¹HЯМР (CDCl₃) δ 7,67 (1H, дт, J=1,5, 7,8Гц), 7,56 (1H, дд, J=1,5, 2,6Гц), 7,36 (1H, т, J=7,8Гц), 7,15-7,13 (1H, м), 4,34 (2H, т, J=6,2Гц), 3,92 (3H, с), 3,66 (2H, т, J=6,2Гц).

Стандартний приклад 2

Синтез 2-бутокси-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну

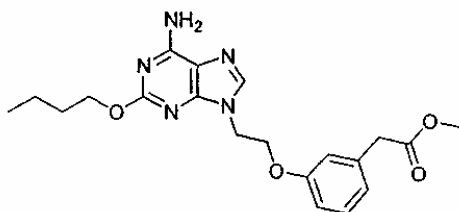


До 2-бутоксиаденіну (727мг, 3,5ммоль) і карбонату калію (727мг, 5,3ммоль) додають ДМФА (35 мл), після чого суміш перемішують при температурі 70°C протягом 2 годин. Потім додають розчин метил-3-(2-брометокси)бензоату, одержаного в Порівняльному прикладі 1 (1,0г, 3,9ммоль), в ДМФА (2мл), охолоджений льодом, з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляють при зниженому тиску і до залишку додають воду. Суміш нейтралізують концентрованою соляною кислотою і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням кристалів білого кольору, 1,1г (2,9ммоль) названої в заголовку сполуки. Вихід: 81%.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,83 (1H, с), 7,65 (1H, дт, $J=1,5$, 8,0Гц), 7,51 (1H, дд, $J=1,5$, 2,6Гц), 7,31 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 7,07 (1H, ддд, $J=0,9$, 2,6, 8,0Гц), 5,88 (2H, розширений), 4,53 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 4,33 (4H, м), 3,90 (3H, с), 1,83-1,73 (2H, м), 1,53-1,47 (2H, м), 0,97 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 3

Синтез 2-бутокси-9-[2-(3-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну



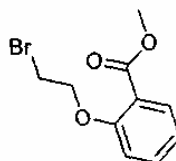
До суспензії літію алюмінію гідриду (150мг, 4,0ммоль) в ТГФ (15 мл) додають охолоджений льодом розчин 2-бутокси-9-[2-(3-метоксикарбонілфенокси)етил] аденіну (540мг, 1,4ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 2, в ТГФ (5мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім додають 1н водний розчин гідроксиду натрію, фільтрують крізь шар броміліпериту та упарюють при зниженому тиску. Залишок розчиняють в хлороформі (10 мл), після чого додають тіонілхлорид (336мкл, 4,62ммоль) при кімнатній температурі, з подальшим перемішуванням при температурі 60°C протягом 10 хвилин. До реакційної суміші додають 1 н водний розчин гідроксиду натрію, суміш розбавляють водою і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску з одержанням хлорметильного похідного у вигляді кристалів блідо-жовтого кольору, 380мг. До розчину хлорметильного похідного (380мг) в ДМФА (10мл) при кімнатній температурі додають ціанід натрію (99мг, 2,02ммоль), з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом години. До реакційної суміші додають насичений розчин хлориду амонію і суміш упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду і суміш екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолон, сушать над

сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають метанол (7мл) і 5н водний розчин гідроксиду калію (7мл), після чого суміш перемішують при температурі 95°C протягом 3,5 годин. Реакційний розчин нейтралізують концентрованою соляною кислотою та упарюють при зниженому тиску. Потім додають метанол (20мл) і концентровану сірчану кислоту (0,3мл), з подальшим перемішуванням при температурі 90°C протягом 3,5 годин. Після охолодження одержаний продукт упарюють при зниженому тиску і до залишку додають воду. Розчин екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням 160мг (0,40ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді масла блідо-жовтого кольору. Вихід: 29%.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,22 (1H, т, $J=7,8$ Гц), 6,87 (1H, д, $J=7,8$ Гц), 6,80-6,77 (2H, м), 5,51 (2H, розширений с), 4,56 (2H, т, $J=4,8$ Гц), 4,31-4,27 (4H, м), 3,68 (3H, с), 3,58 (2H, с), 1,82-1,78 (2H, м), 1,53-1,48 (2H, м), 0,97 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 4

Синтез метил-2-(2-брометокси)бензоату

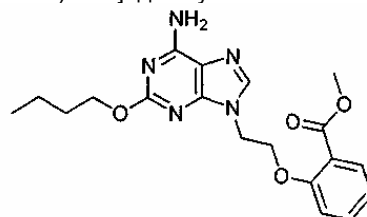


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,60 (1H, дд, $J=1,6$, 7,6Гц), 7,46-7,44 (1H, м), 7,04-7,02 (1H, м), 6,97 (1H, дт, 0,6, 8,3Гц), 4,36 (2H, т, $J=6,5$ Гц), 3,90 (3H, с), 3,68 (2H, т, $J=6,5$ Гц).

Стандартний приклад 5

Синтез 2-бутокси-9-[2-(2-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну

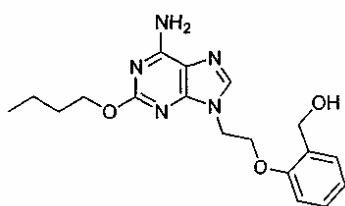


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 2.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,01 (1H, с), 7,64 (1H, дд, $J=1,8$, 7,7Гц), 7,51-7,50 (1H, м), 7,19 (2H, розширений с), 7,15 (1H, д, $J=8,1$ Гц), 7,02-7,00 (1H, м), 4,47-4,42 (2H, м), 4,38-4,34 (2H, м), 4,18 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,73 (3H, с), 1,67-1,76 (2H, м), 1,41-1,38 (2H, м), 0,89 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 6

Синтез 2-бутокси-9-[2-(2-гідроксиметилфенокси)етил]аденіну

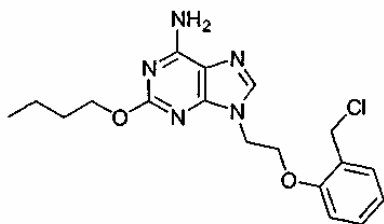


До суспензії літію алюмінію гідриду (74мг, 1,9ммоль) в ТГФ (10мл) додають охолоджений льодом розчин 2-бutoкси-9-[2-(2-метоксикарбонілфенокс)етил]аденіну (500мг, 1,4ммоль), одержаного у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 5, в ТГФ (2мл), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Потім додають 1н водний розчин гідроксиду натрію, фільтрують крізь шар броунмілериту і фільтрат упарюють при зниженому тиску з одержанням 500мг (1,4ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 99%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,98 (1H, c), 7,32 (1H, d, J=7,6Гц), 7,18 (2H, розширений c), 7,15-7,13 (1H, м), 6,94-6,92 (1H, м), 6,91-6,89 (1H, м), 4,96 (1H, т, 4,9Гц), 4,44 (2H, т, J=5,1Гц), 4,33 (2H, д, J=4,9Гц), 4,29 (2H, т, J=5,1Гц), 4,19 (2H, т, J=6,6Гц), 1,67-1,62 (2H, м), 1,41-1,37 (2H, м), 0,92 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 7

Синтез 2-бutoкси-9-[2-(2-хлорметилфенокс)етил]аденіну

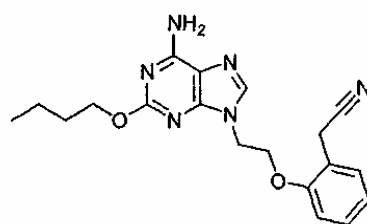


До розчину 2-бutoкси-9-[2-(2-гідроксиметилфенокс)етил]аденіну (500мл, 1,4ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 6, в хлороформі (10 мл) додають тіонілхлорид (510мкл, 7,0ммоль) при кімнатній температурі, після чого суміш перемішують при температурі 60°C протягом години. До одержаного продукту додають 1н водний розчин гідроксиду натрію, потім розбавляють водою і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсілом, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску з одержанням 529мг (1,3ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 93%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,07 (1H, c), 7,33-7,31 (4H, м), 7,04 (1H, д, J=8,1Гц), 6,93 (1H, т, J=7,2Гц), 4,59 (2H, c), 4,50-4,48 (2H, м), 4,38-4,36 (2H, м), 4,21 (2H, т, J=6,6Гц), 1,69-1,64 (2H, м), 1,45-1,40 (2H, м), 0,92 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 8

Синтез 2-бutoкси-9-[2-(2-ціанометилфенокс)етил]аденіну

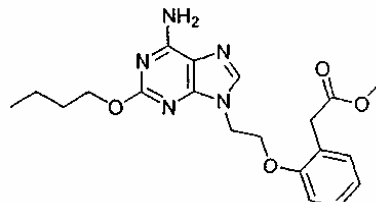


До розчину 2-бutoкси-9-[2-(2-хлорметилфенокс)етил]аденіну (529мг, 1,3ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 7 в ДМФА (14мл) при кімнатній температурі додають ціанід натрію (207мг, 4,2ммоль), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом години. Потім додають насичений розчин хлориду амонію та упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду і розчин екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і водним розчином розсолу, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску з одержанням 436мг (1,2ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 84%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,32 (1H, c), 7,32-7,30 (2H, м), 7,20 (2H, розширений), 7,06 (1H, д, J=8,0Гц), 7,97 (1H, т, J=7,1Гц), 4,47 (2H, т, J=5,0Гц), 4,36 (2H, т, J=5,0Гц), 4,19 (2H, т, J=6,6Гц), 3,73 (2H, c), 1,69-1,64 (2H, м), 1,45-1,40 (2H, м), 0,92 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 9

Синтез 2-бutoкси-9-[2-(2-метоксикарбонілметилфенокс)етил]аденіну

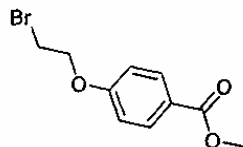


До 2-бutoкси-9-[2-(2-ціанометилфенокс)етил]аденіну (436мг, 1,2ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 8, додають метанол (12мл) і 5н водний розчин гідроксиду калію (12мл), суміш нагрівають при температурі 95°C протягом 6,5 годин. Реакційний розчин нейтралізують концентрованою соляною кислотою і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією. Потім додають метанол (15мл) і концентровану сірчану кислоту (0,3мл), після чого суміш перемішують при температурі 75°C протягом 5 годин. Після охолодження одержаний продукт нейтралізують насиченим розчином гідрокарбонату натрію і метанол видаляють відгонкою. Осаджену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 384мг (1,0ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 81%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,01 (1H, c), 7,22-7,20 (3H, м), 7,14 (1H, дд, J=1,6, 7,4Гц), 6,98 (1H, д, J=6,5Гц), 6,88 (1H, дт, J=0,8, 7,4Гц), 4,41 (2H, т, J=5,0Гц), 4,28(2H, т, J=5,0Гц), 4,19 (2H, т, J=6,6 Гц), 3,53 (3H, c), 3,50 (2H, c), 1,69-1,64 (2H, м), 1,42-1,37 (2H, м), 0,90 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 10

Синтез метил-4-(2-брометокси)бензоату

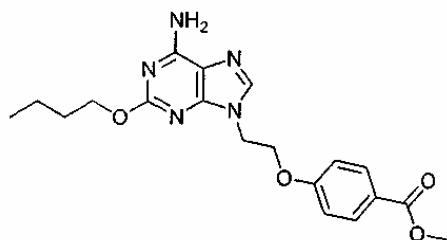


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,99 (2H, д, $J=9,0$ Гц), 6,92 (2H, д, $J=9,0$), 4,35 (2H, т, $J=6,2$ Гц), 3,89 (3H, с), 3,66 (2H, т, $J=6,2$ Гц).

Стандартний приклад 11

Синтез 2-бутокси-9-[2-(4-метоксикарбонілфенокси)етил]аденіну

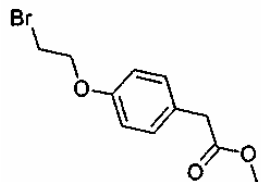


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 2.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,97 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 7,27 (1H, с), 6,90 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 5,84 (2H, розширений с), 4,54 (2H, м), 4,38-4,34 (2H, м), 4,18 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,73 (3H, с), 1,67-1,76 (2H, м), 1,41-1,38 (2H, м), 0,89 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 12

Синтез метил-4-(2-брометокси)фенілацетат

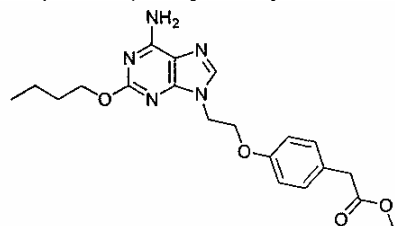


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 7,21 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,88 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 4,30 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,71 (3H, с), 3,65 (2H, т, $J=6,3$ Гц), 3,59 (2H, с).

Стандартний приклад 13

Синтез 2-бутокси-9-[2-(4-метоксикарбонілметилфенокси)етил]аденіну

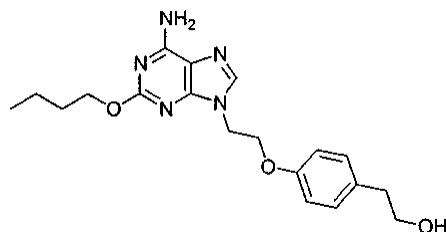


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 2.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,96 (1H, с), 7,18 (2H, розширений с), 7,14 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 6,86 (2H, д, $J=8,7$ Гц), 4,42 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=5,4$ Гц), 4,19 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,58 (5H, с), 1,68-1,63 (2H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 0,91 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 14

Синтез 2-бутокси-9-[2-(4-(2-гідроксиетил)фенокси)етил]аденіну

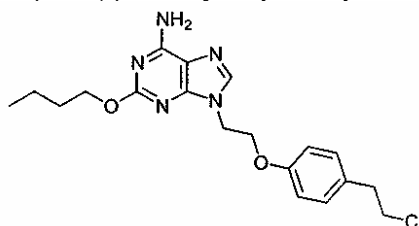


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 6.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 7,95 (1H, с), 7,18 (2H, розширений с), 7,08 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,81 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 4,58 (2H, т, $J=5,3$ Гц), 4,40 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 4,29 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 4,19 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,51 (2H, дт, $J=5,3$, 7,2Гц), 2,62 (2H, т, $J=7,2$ Гц), 1,67-1,62 (2H, м), 1,40-1,35 (2H, м), 0,91 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 15

Синтез 2-бутокси-9-[2-(4-(2-хлоретил)фенокси)етил]аденіну

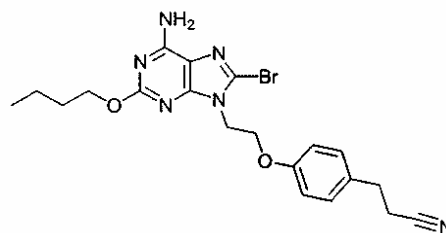


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 7.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 8,05 (1H, с), 7,43 (2H, розширений), 7,16 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 6,87 (2H, д, $J=8,6$ Гц), 4,43 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 4,32 (2H, т, $J=5,2$ Гц), 4,23 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 3,77 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 2,93 (2H, т, $J=7,1$ Гц), 1,69-1,64 (2H, м), 1,43-1,38 (2H, м), 0,90 (3H, т, $J=7,4$ Гц).

Стандартний приклад 16

Синтез 2-бутокси-8-бром-9-[2-(4-(2-ціаноетил)фенокси)етил]аденіну



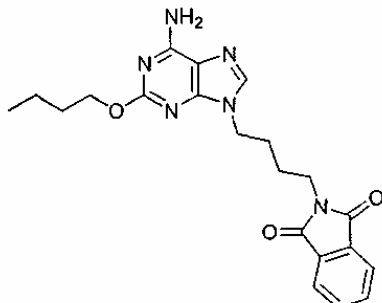
До розчину 2-бутокси-9-[2-(4-(2-хлоретил)фенокси)етил]аденіну (985мг, 2,6ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 15 в ДМФА (20мл), додають ціанід натрію (3085мг, 7,9ммоль) при кімнатній температурі, після чого суміш пере-

мішують при кімнатній температурі протягом 18 годин і при температурі 50°C протягом 2 годин. До одержаної суміші додають 1н соляну кислоту і суміш упарюють при зниженому тиску. До залишку додають воду і суміш екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолон, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску з одержанням ціанопохідного. До розчину одержаного ціанопохідного в хлороформі (25мл) додають ацетат натрію (653мг, 3,6ммоль) і бром (180мкл, 3,6ммоль), охолоджений льодом з подальшим перемішуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин. До одержаного продукту додають насичений розчин гідрокарбонату натрію і насичений розчин тіосульфату натрію, з подальшим перемішуванням протягом 10 хвилин. Реакційний розчин розбавляють водою і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсілом, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Одержані неочищені кристали перекристалізують з метанолу з одержанням 948мг (2,1ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтуватого кольору. Вихід: 82%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,11 (2H, д, J=8,6Гц), 6,81 (2H, д, J=8,6Гц), 5,46 (2H, розширений), 4,53 (2H, т, J=5,7Гц), 4,31 (2H, т, J=5,7Гц), 4,30 (2H, т, J=6,6Гц), 2,89 (2H, т, J=7,3Гц), 2,56 (2H, т, J=7,3Гц), 1,81-1,76 (2H, м), 1,52-1,47 (2H, м), 0,97 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 17

Синтез 2-буксокси-9-(4-фталімідобутил)аденіну

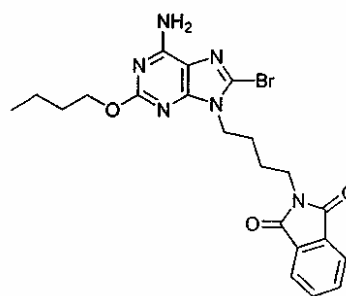


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 2.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,90 (1H, с), 7,85-7,84 (4H, м), 7,14 (2H, розширений с), 4,14 (2H, т, J=6,6Гц), 4,05 (2H, т, J=7,8Гц), 3,60 (2H, т, J=6,9Гц), 1,79-1,72 (2H, м), 1,65-1,60 (2H, м), 1,58-1,52 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 18

Синтез 2-буксокси-8-бром-9-(4-фталімідобутил)аденіну

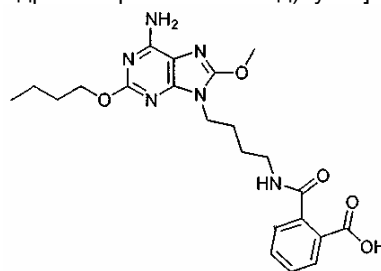


До розчину 2-буксокси-9-(4-фталімідобутил)аденіну (500мг, 1,2ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 17, в хлороформі (13 мл), додають ацетат натрію (334мг, 1,8ммоль) і бром (92мкл, 1,8ммоль), охолоджений льодом, після чого суміш перемішують протягом 2 годин. До одержаного продукту додають насичений розчин гідрокарбонату натрію і насичений розчин тіосульфату натрію з подальшим перемішуванням протягом 10 хвилин. Реакційний розчин розбавляють водою і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсілом, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням названу в заголовку сполуку у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору, 575мг (1,2ммоль). Вихід: 96%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 7,84-7,82 (4H, м), 7,35 (2H, розширений с), 4,14 (2H, т, J=6,6Гц), 4,04 (2H, т, J=6,6Гц), 3,60 (2H, т, J=6,7Гц), 1,79-1,75 (2H, м), 1,60-1,55 (2H, м), 1,37-1,32 (2H, м), 0,88 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 19

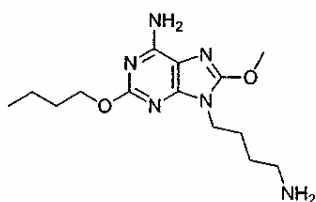
Синтез 2-буксокси-8-метокси-9-[4-(2-гідроксикарбонілбензамід)бутил]аденіну



До 2-буксокси-8-бром-9-(4-фталімідобутил)аденіну (258мг, 0,53ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 18, додають метанол (3мл) і 3н гідроксид калію (3мл), після чого суміш перемішують при температурі 90°C протягом 4 годин. Значення рН одержаної суміші доводять до 5 за допомогою концентрованої соляної кислоти і осад твердої речовини відокремлюють фільтрацією з одержанням 230мг (0,51ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 95%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 12,91 (1H, розширений с), 8,33 (1H, розширений с), 7,72 (1H, д, J=7,6Гц), 7,50 (2H, м), 7,35 (1H, д, J=7,4Гц), 6,80 (2H, розширений с), 4,15 (2H, т, J=6,5Гц), 4,05 (3H, с), 3,86 (2H, т, J=6,8Гц), 3,23-3,17 (2H, м), 1,78-1,73 (2H, м), 1,66-1,61 (2H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,3Гц).

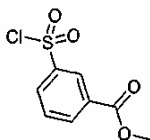
Стандартний приклад 20
Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-(4-амінобутил)аденіну



До розчину 2-бутокси-8-метокси-9-(4-(2-гідроксикарбонілбензамід)бутил)аденіну (682мг, 1,5ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 19, в етанолі (20мл), додають гідразін (3мл), після чого суміш перемішують при температурі 90°C протягом 4,5 годин. Після охолодження одержаний продукт фільтрують і фільтрат упарюють при зниженому тиску, потім додають воду і екстрагують хлороформом (метанол 5%). Органічну фракцію промивають водою і насиченим розсолем, сушать над сульфатом натрію та упарюють при зниженому тиску. Осад очищують за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням 461мг (1,5ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-жовтого кольору. Вихід: 99%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 6,79 (2H, розширений с), 4,15 (2H, т, J=6,6Гц), 4,03 (3H, с), 3,82 (2H, т, J=7,0Гц), 1,73-1,68 (2H, м), 1,67-1,61 (4H, м), 1,43-1,39 (2H, м), 1,28-1,23 (2H, м), 0,92 (3H, т, J=7,4Гц).

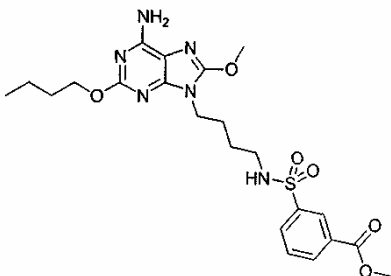
Стандартний приклад 21
Синтез 3 - метоксикарбонілбензолсульфонілхлориду



До розчину 3-хлоркарбонілбензолсульфонілхлориду (5,0г, 21ммоль) в ТГФ (100мл) додають метанол 1,7мл (42ммоль), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 13 годин. Після завершення реакції, одержаний продукт упарюють при зниженому тиску з одержанням 5,14г (21ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини блідо-перлового кольору. Вихід: 100%.

^1H ЯМР (CDCl $_3$) δ 8,70 (1H, дд, J=1,4, 1,9Гц), 8,42 (1H, дт, J=1,4, 7,9Гц), 8,22 (1H, дд, J=1,2, 1,9, 7,9Гц), 7,74 (1H, т, J=7,9Гц), 4,00 (3H, с).

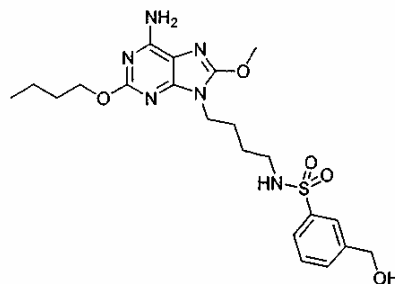
Стандартний приклад 22
Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-метоксикарбонілбензолсульфонамід)бутил]аденіну



До розчину 2-бутокси-8-метокси-9-(4-амінобутил)аденіну (440мг, 1,4ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 20 в ТГФ (20мл) додають 3-хлоркарбонілбензолсульфонілхлорид (502мг, 2,1ммоль), одержаний в Стандартному прикладі 22, і триетиламін (312мкл, 2,3ммоль), після чого суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. До одержаного продукту додають воду, суміш упарюють при зниженому тиску і проводять очищення за допомогою хроматографії на колонці з силікагелем з одержанням 724мг (1,4ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 100%.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 8,30 (1H, дд, J=1,4, 1,7Гц), 8,15 (1H, дд, J=1,3, 1,4, 7,9Гц), 8,00 (1H, дд, J=1,3, 1,7, 7,9Гц), 7,79 (1H, т, J=5,8Гц), 7,73 (1H, т, J=7,9Гц), 6,81 (2H, розширений с), 4,13 (2H, т, J=6,6Гц), 4,02 (3H, с), 3,90 (3H, с), 3,77 (1H, т, J=6,7Гц), 2,75 (1H, дт, J=5,8, 6,6Гц), 1,65-1,60 (4H, м), 1,42-1,37 (2H, м), 1,27-1,22 (2H, м), 0,89 (3H, т, J=7,4Гц).

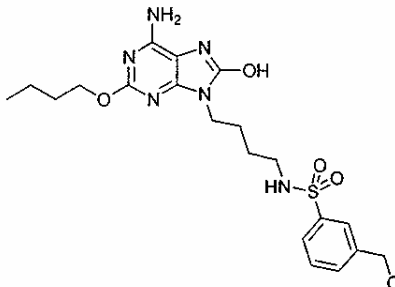
Стандартний приклад 23
Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-гідроксиметилбензолсульфонамід)бутил]аденіну



Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 6.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 7,74 (1H, с), 7,61-7,62 (1H, м), 7,57-7,56 (2H, м), 7,53-7,51 (2H, м), 6,78 (2H, розширений с), 5,41 (2H, т, J=5,7Гц), 4,56 (1H, т, J=6,6Гц), 4,14 (2H, т, J=6,6Гц), 4,02 (3H, с), 3,76 (2H, т, J=6,6Гц), 2,74 (2H, дт, J=5,8, 6,6Гц), 1,67-1,63 (4H, м), 1,40-1,36 (2H, м), 1,31-1,27 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 24
Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-хлорметилбензолсульфонамід)бутил]аденіну



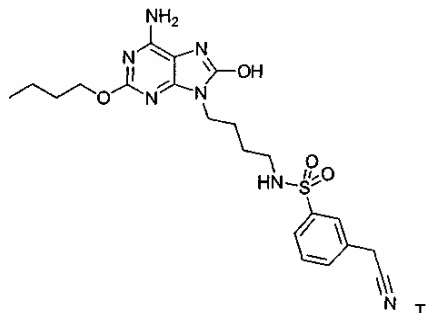
Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 7.

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ 10,36 (1H, розширений), 7,84 (1H, дд, J=1,4, 1,7Гц), 7,67-7,65 (2H, м), 7,57

(1H, т, J=7,9Гц), 7,01 (2H, розширений), 4,86 (2H, с), 4,21 (2H, т, J=6,6Гц), 3,62 (2H, т, J=6,6Гц), 2,78 (2H, дт, J=5,8, 6,6Гц), 1,65-1,61 (4H, м), 1,41-1,36 (2H, м), 1,35-1,28 (2H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 25

Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-ціанометилбензолсульфонамід)бутил]аденіну

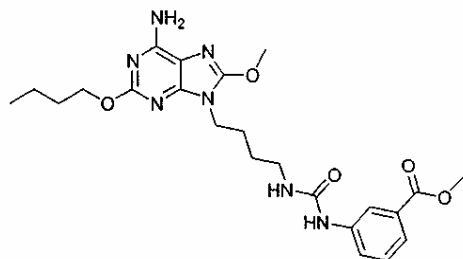


Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 8.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 9,83 (1H, с), 7,77 (1H, с), 7,72-7,70 (2H, м), 7,59-7,57 (2H, м), 6,40 (2H, розширений), 4,18 (2H, с), 4,12 (2H, т, J=6,6Гц), 3,60 (2H, т, J=6,6 Гц), 2,76 (2H, дт, J=5,8, 6,6Гц), 1,66-1,61 (4H, м), 1,38-1,30 (4H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 26

Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-метоксикарбонілфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну

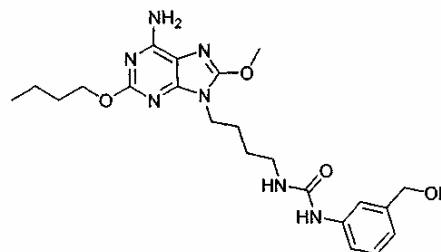


До розчину 2-бутокси-8-метокси-9-(4-амінобутил)аденіну (1143мг, 3,71ммоль), одержаного в Порівняльному прикладі 20 в ТГФ (37мл), додають 3-метоксикарбонілфенілізоціанат (689мг, 3,9ммоль), охолоджений льодом, після чого суміш перемішують протягом 5 хвилин. Осаджену тверду речовину відокремлюють фільтрацією з одержанням 1550мг (2,4ммоль) названої в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору. Вихід: 86%.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,67 (1H, с), 8,10 (1H, дд, J=1,5, 2,2Гц), 7,57 (1H, ддд, J=1,0, 2,2, 8,2Гц), 7,48 (1H, ддд, J=1,0, 1,5, 7,6Гц), 7,34 (1H, дд, J=7,6, 8,2Гц), 7,68 (2H, розширений с), 6,17 (1H, т, J=5,7Гц), 4,15 (2H, т, J=6,6Гц), 4,05 (3H, с), 3,86 (2H, т, J=6,8Гц), 3,82 (3H, с), 3,10 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,73-1,66 (2H, м), 1,66-1,59 (2H, м), 1,42-1,35 (4H, м), 0,88 (3H, т, J=7,4Гц).

Стандартний приклад 27

Синтез 2-бутокси-8-метокси-9-[4-(3-гідроксиметилфеніламінокарбоніламіно)бутил]аденіну



Названу в заголовку сполуку одержують у відповідності до методики, аналогічній одержанню сполуки за Порівняльним прикладом 6.

¹HЯМР (ДМСО-d₆) δ 8,36 (1H, с), 7,32 (1H, с), 7,25 (1H, д, J=8,0Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,6, 8,0Гц), 6,81 (1H, д, J=7,6Гц), 6,78 (2H, розширений с), 6,08 (1H, т, J=5,7Гц), 5,11 (1H, т, J=5,7Гц), 4,41 (2H, д, J=5,7Гц), 4,17 (2H, т, J=6,6Гц), 4,05 (3H, с), 3,84 (2H, т, J=6,8 Гц), 3,09 (2H, дт, J=5,7, 6,6Гц), 1,72-1,66 (2H, м), 1,67-1,60 (2H, м), 1,41-1,35 (4H, м), 0,91 (3H, т, J=7,4Гц).

Приклад одержання фармацевтичної композиції

Одержують аерозоль, що містить на композицію 1г аерозолі сполуки за Прикладом 9 (0,641мг, 0,06%), етанол (26,816мг, 2,68%) і 1,1,1,2-тетрафторетан (972,543мг, 97,25%).

Промислове застосування

Використання даного винаходу дає можливість забезпечити похідне 8-оксааденіну, ефективно не як терапевтичний і профілактичний засіб проти захворювань, включаючи алергічні захворювання, такі як астма і atopічний дерматит, вірусні захворювання, такі як герпес, і ракові пухлини. Крім того, у випадку, коли сполуку за даним винаходом використовують зовнішньо (місцеве нанесення) у вигляді спрею і т.д., системні несприятливі ефекти, спричинені індукованою активністю інтерферону, пригнічуються і сильний ефект демонструється у області застосування сполуки за винаходом.