



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A01N 43/90 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)

(21)(22) Заявка: 2016136533, 06.02.2015

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.02.2015

Дата регистрации:
09.08.2018

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
12.02.2014 US 61/938,755

(43) Дата публикации заявки: 13.03.2018 Бюл. № 8

(45) Опубликовано: 09.08.2018 Бюл. № 22

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 12.09.2016

(86) Заявка РСТ:
US 2015/014778 (06.02.2015)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2015/123101 (20.08.2015)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, строение 3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры"

(72) Автор(ы):

ШРАММ Верн Л. (US),
КЛИНЧ Кейт (NZ),
ГУЛАБ Шивали Ашвин (NZ)

(73) Патентообладатель(и):

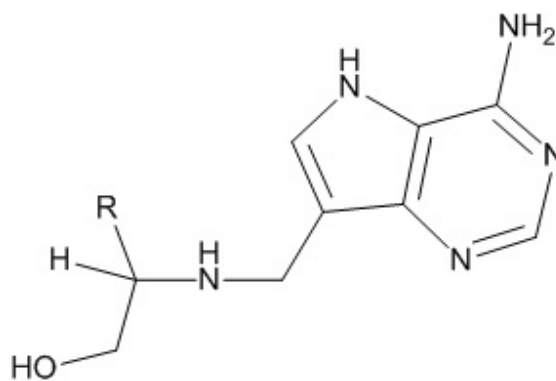
АЛЬБЕРТ ЭЙНШТЕЙН КОЛЛЕДЖ ОФ
МЕДСИН, ИНК. (US),
ВИКТОРИЯ ЛИНК ЛИМИТЕД (NZ)

(56) Список документов, цитированных в отчете
о поиске: US 20110046167 A1, 24.02.2011. US
20130274220 A1, 17.10.2013. RU 2333208 C2,
10.09.2008.

(54) ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ *H. PYLORI* С ПРИМЕНЕНИЕМ ИНГИБИТОРОВ MTAN

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу лечения инфекций *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*). Для лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума осуществляют введение индивидууму соединения формулы (I) в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где формула (I) представляет собой



(I),

где R представляет собой Q или CH₂SQ, где Q представляет собой C1-C9-алкил, арил, гетероарил, алкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими выбранными из галогена, OH-

и/или NH₂-групп, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира. Изобретение позволяет повысить эффективность борьбы с инфекцией. 4 н. и 21 з.п. ф-лы, 1 ил., 3 табл.

R U 2 6 6 3 8 0 3 C 2

R U 2 6 6 3 8 0 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A01N 43/90 (2006.01); A61K 31/519 (2006.01)

(21)(22) Application: 2016136533, 06.02.2015

(24) Effective date for property rights:
06.02.2015Registration date:
09.08.2018

Priority:

(30) Convention priority:
12.02.2014 US 61/938,755

(43) Application published: 13.03.2018 Bull. № 8

(45) Date of publication: 09.08.2018 Bull. № 22

(85) Commencement of national phase: 12.09.2016

(86) PCT application:
US 2015/014778 (06.02.2015)(87) PCT publication:
WO 2015/123101 (20.08.2015)Mail address:
129090, Moskva, ul. B.Spasskaya, 25, stroenie 3,
OOO "Yuridicheskaya firma Gorodisskij i Partnery"

(72) Inventor(s):

SCHRAMM, Vern, L. (US),
CLINCH, Keith (NZ),
GULAB, Shivali, Ashwin (NZ)

(73) Proprietor(s):

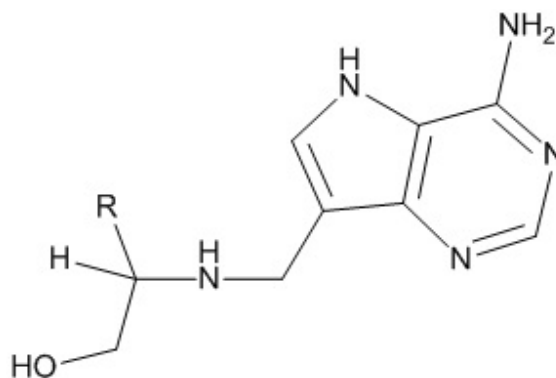
Albert Einstein College of Medicine, Inc. (US),
Victoria Link Limited (NZ)

(54) TREATMENT OF HELICOBACTER PYLORI INFECTIONS WITH USE OF MTAN INHIBITORS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention relates to a method of treating infections *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*). For the treatment of infection *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) a compound of formula (I) is administered to the individual in an amount effective to inhibit growth *H. pylori*, where formula (I) represents



(I),

where R represents Q or CH₂SQ, where Q represents

C1–C9-alkyl, aryl, heteroaryl, aralkyl or C4–C7 cycloalkyl, and wherein Q is optionally substituted with one or more selected from halogen, OH and/or NH₂-groups, or a pharmaceutically acceptable salt or

ester thereof.

EFFECT: invention makes it possible to increase the effectiveness of the fight against infection.

25 cl, 1 dwg, 3 tbl

R U 2 6 6 3 8 0 3 C 2

R U 2 6 6 3 8 0 3 C 2

ПРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

[0001] Для настоящей заявки испрашивается приоритет по предварительной патентной заявке США № 61/938755, зарегистрированной 12 февраля 2014 года, содержание которой включено в настоящее описание посредством ссылки в полном объеме.

ЗАЯВЛЕНИЕ О ГОСУДАРСТВЕННОЙ ПОДДЕРЖКЕ

[0002] Настоящее изобретение получено при государственной поддержке по гранту № GM41916, выданному National Institutes of Health, и по гранту Center for Synchrotron Biosciences № P30-EB-009998, выданному National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering (NIBIB). Правительство имеет определенные права на изобретение.

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0003] Изобретение относится к лечению инфекций *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с применением ингибиторов МТАН (5'-метилтиоаденозиннуклеозидазы) *H. pylori*, в частности, у индивидуумов, имеющих пептическую язву.

ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[0004] На всем протяжении настоящей заявки различные публикации обозначают с помощью сносок. Полное цитирование для этих ссылок можно найти в конце описания перед формулой изобретения. Таким образом, описания этих публикаций включены в настоящую заявку посредством ссылок в полном объеме для более полного описания уровня техники, к которому относится настоящая заявка.

[0005] *H. pylori* является грамотрицательной бактерией и существует микроаэрофильно в слизистой оболочке желудка человека-хозяина. Она связана с 85 процентами случаев язвы желудка и 95 процентами случаев язвы двенадцатиперстной кишки¹. В клинических изолятах *H. pylori* преобладает устойчивость к лекарственным средствам. После менее чем тридцати лет специфического лечения антибиотиками становится все труднее осуществлять эрадикацию *H. pylori* с использованием комбинации двух антибиотиков при двухнедельной терапии². Для лечения инфекций *H. pylori* необходимы антибиотики с новыми мишенями и механизмами действия.

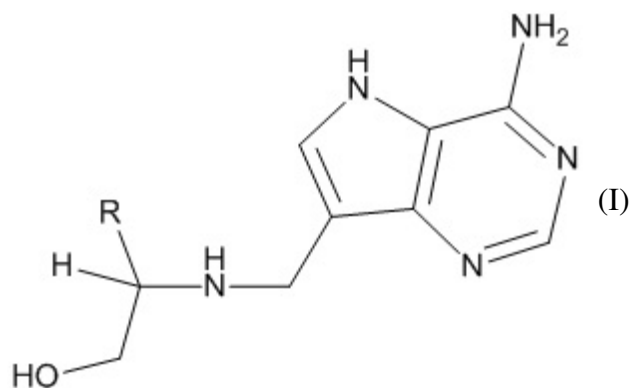
[0006] Грамотрицательные бактерии зависят от менахинонов в качестве транспортеров электронов при дыхании и имеют поддерживаемые пути биосинтеза для этих необходимых метаболитов³. В отличие от этого, у людей отсутствует путь синтеза менахинона, и воздействие на путь менахинона представляет собой подход для дизайна антибактериальных лекарственных средств. Недавно представлен путь синтеза менахинона в *Campylobacter* и *Helicobacter*, отличающийся от большинства бактерий^{4,5}. В этом пути 6-амино-6-дезоксифуталозин синтезируется с помощью MqnA и расщепляется по N-рибозильной связи с помощью МТАН со специфичностью, также распространяющейся на 5'-метилтиоаденозин и аденозилгомоцистеин, а также 6-амино-6-дезоксифуталозин. НpМТАН превращает 6-амино-6-дезоксифуталозин в аденин и дегипоксантин футалозин, последний из которых служит процессором при синтезе менахинона. Ранние реакции этого пути не существуют в нормальной бактериальной флоре людей, что делает ферменты, катализирующие эти реакции, привлекательными мишенями для лекарственных средств. НpМТАН тесно связана с 5'-метилтиоаденозин/*S*-аденозилгомоцистеингидролазами (МТАН), обнаруживаемыми у других бактерий. Хорошо изученные МТАН ассоциированы с чувством кворума и круговоротом *S*-аденозилметионина у большинства видов и не являются необходимыми для бактериального роста⁶. Разработаны ингибиторы аналогов переходных комплексов с аффинностью от пикомолярной до фемтомолярной для противодействия

бактериальным функциям, ассоциированным с чувством кворума^{6,7}.

[0007] Настоящее изобретение направлено на удовлетворение потребности в новых соединениях, избирательно блокирующих рост *H. pylori*.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

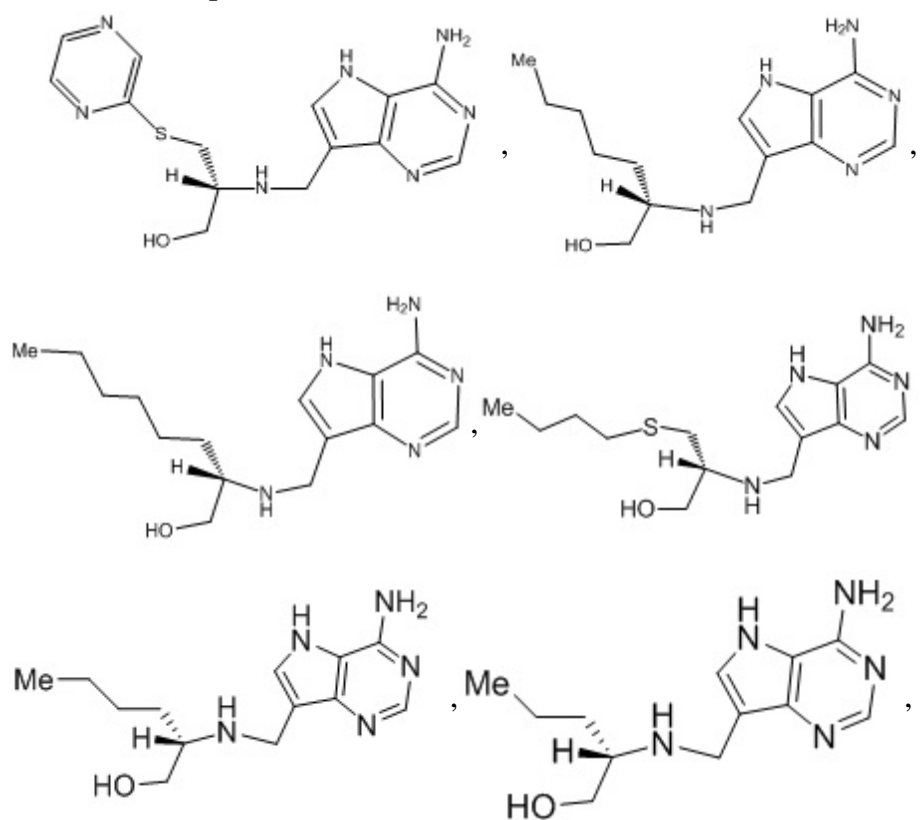
[0008] Изобретение относится к способам лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума, включающим введение индивидууму соединения формулы (I) в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где формула (I) представляет собой

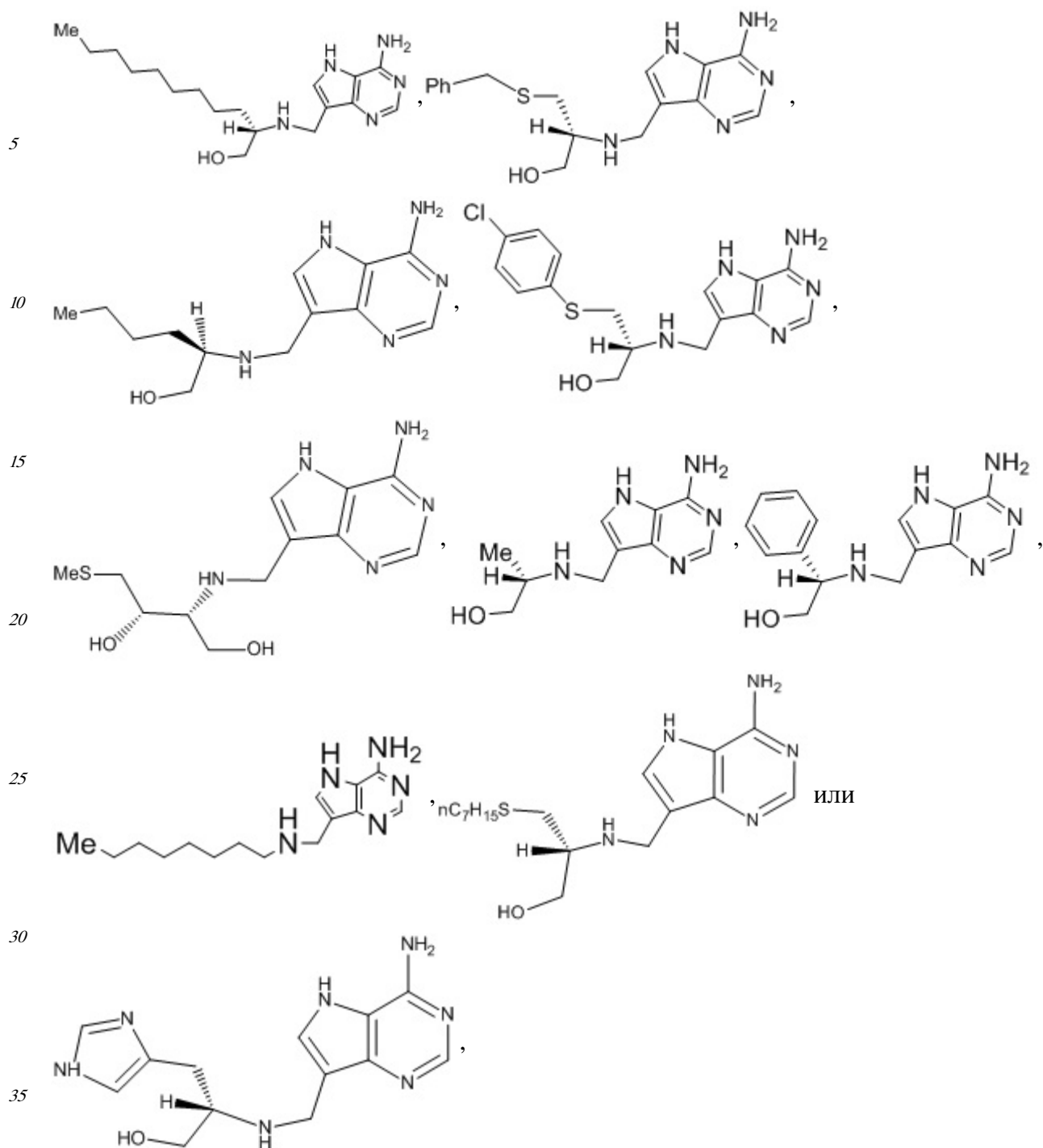


где R представляет собой Q или CH₂SQ, где Q представляет собой C1-C9-алкил, арил, гетероарил, аралкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими из галогена, OH- и/или NH₂-групп,

или его фармацевтически приемлемую соль или сложный эфир.

[0009] Изобретение дополнительно относится к соединению, имеющему структуру:



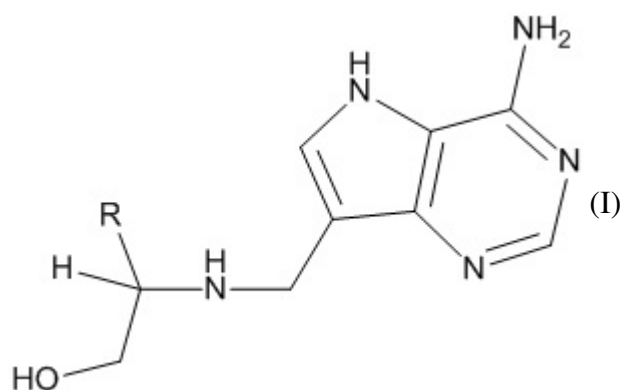


или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

[0010] Фиг. 1 - концентрация гексил-SerMe-иммуцилина А в желудочной слизи мыши относительно времени после введения однократной дозы 10 мг/кг РО.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

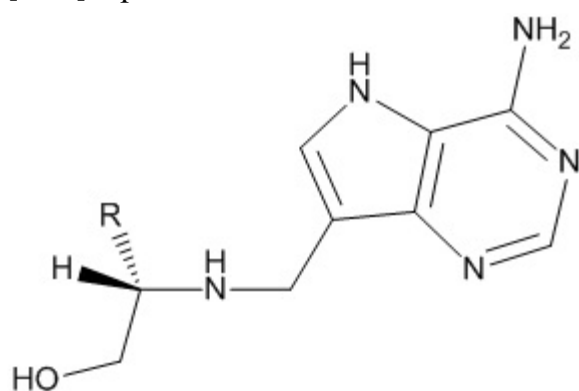
[0011] Изобретение относится к способу лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума, включающему введение индивидууму соединения формулы (I) в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где формула (I) представляет собой



где R представляет собой Q или CH_2SQ , где Q представляет собой C1-C9-алкил, арил, гетероарил, аралкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими из галогена, OH- и/или NH_2 -групп,

или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

[0012] Предпочтительные соединения включают соединения, имеющие формулу



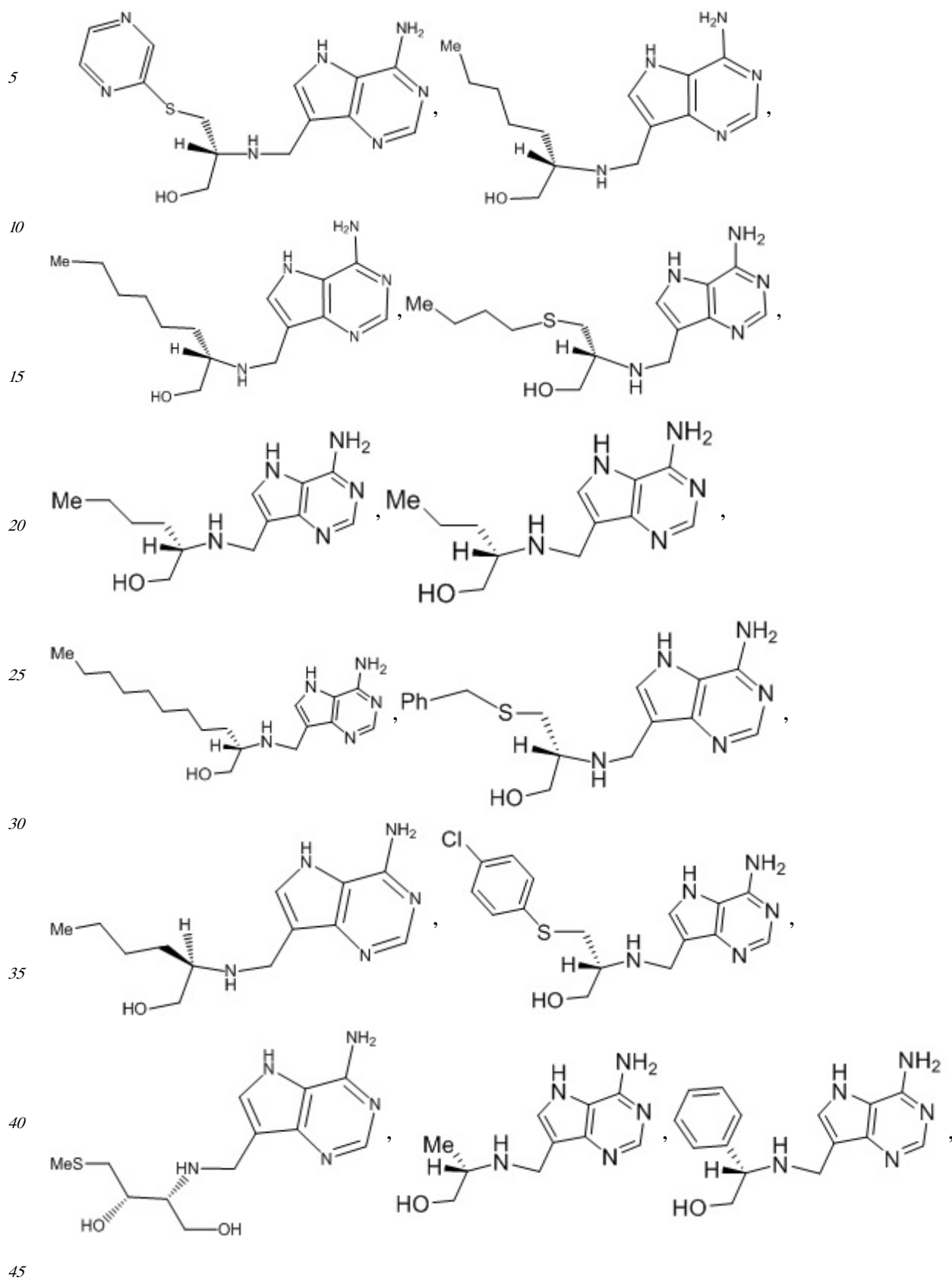
[0013] Q может представлять собой, например, C1-C9-алкил, например, C1-C5-алкил; например, метильную (Me), этильную (Et), пропильную (Pr), бутильную или пентильную группу. Q может представлять собой, например, C4-C7-циклоалкил, т.е. C4-циклоалкил, C5-циклоалкил, C6-циклоалкил или C7-циклоалкил. Q может представлять собой, например, арил. Термин "арил" означает ароматический радикал, содержащий от 4 до 12 атомов углерода. Примеры включают фенил, 1-нафтил и 2-нафтил. "Гетероарил" означает 4-12-членное кольцо, включающее один или несколько атомов N, S, или O в кольце. Примеры включают имидазол-4-ил, имидазол-2-ил, тиазол-2-ил, тиазол-4-ил, тиазол-5-ил, пиридин-2-ил, пиридин-3-ил, пиридин-4-ил и пиазин-2-ил.

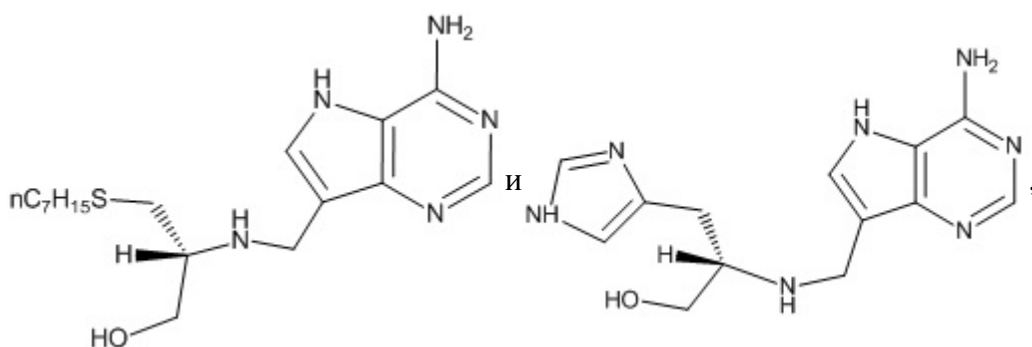
Предпочтительные арилы и гетероарилы включают те, которые содержат 5 или 6 членов в кольце. Предпочтительно, аралкил включает C1-C3-алкильную группу и 4-6-членное кольцо, которое может включать гетероатомы.

[0014] Q можно замещать одним или несколькими из галогена, гидроксильной или NH_2 -групп. Предпочтительными галогенами являются Cl, F, Br или I. Хлор и фтор являются более предпочтительными галогенами. Замену можно осуществлять в орто-, мета или пара-положении.

[0015] Предпочтительные соединения включают те, в которых R представляет собой Q или CH_2SQ , где Q представляет собой линейный C2-C9-алкил, арил, гетероарил, аралкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими из галоген, OH- и/или NH_2 -групп. Предпочтительные соединения также включают те, в которых Q представляет собой линейный C3-C9-алкил или гетероарил.

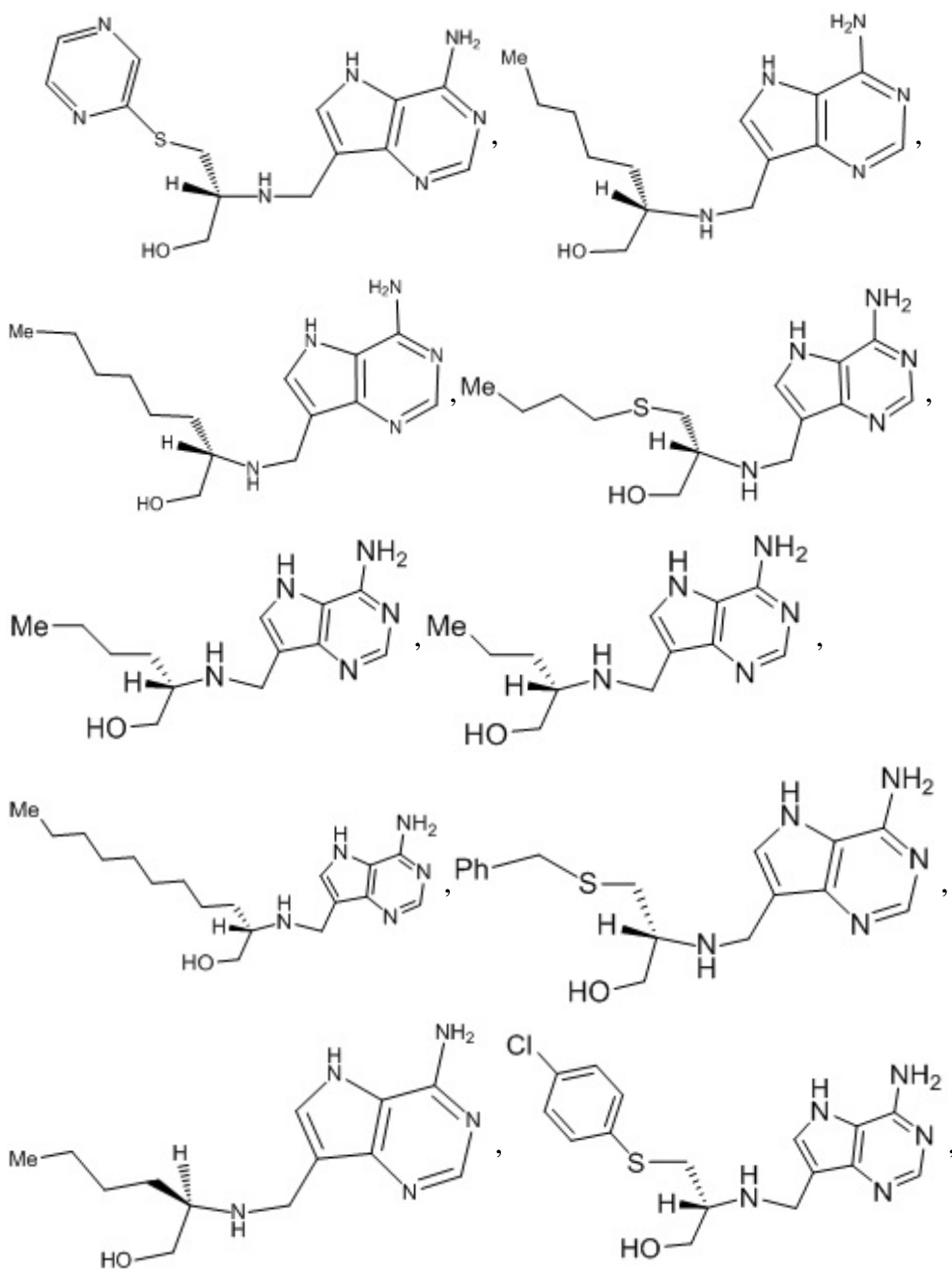
[0016] Предпочтительные соединения включают те, которые выбраны из группы, состоящей из

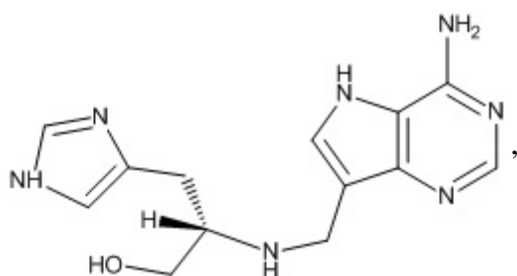
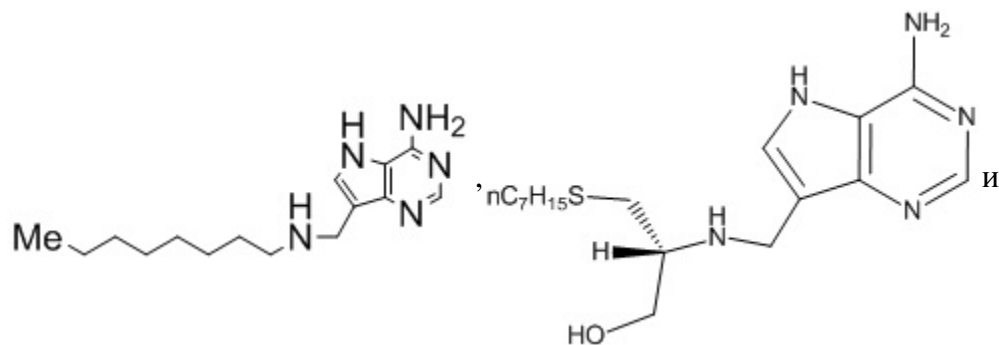
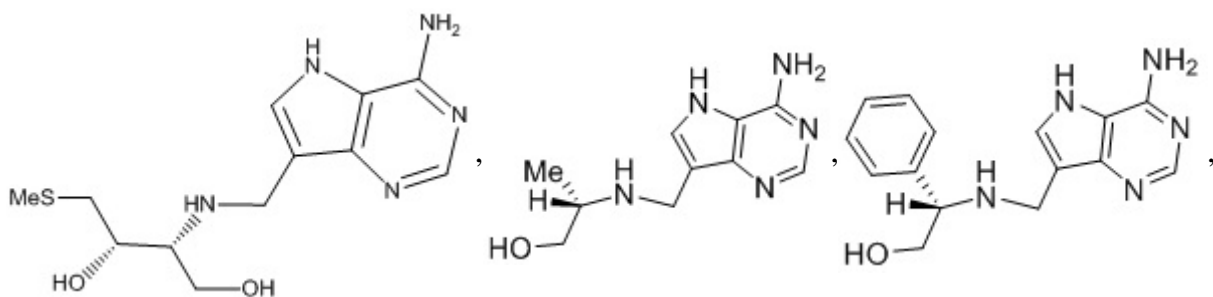




или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

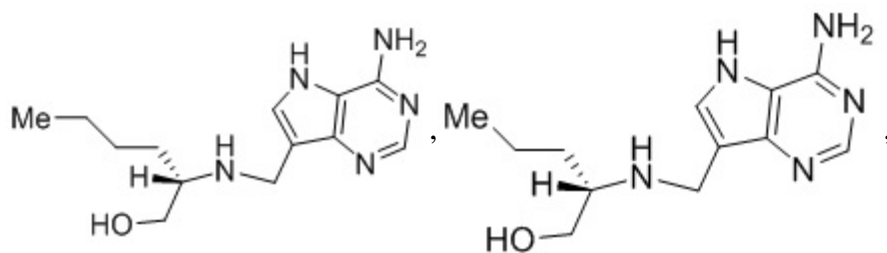
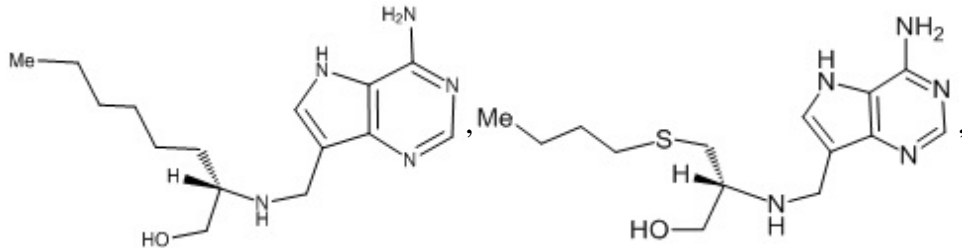
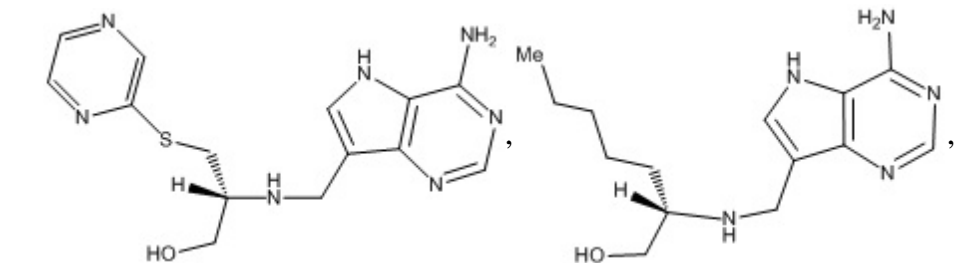
[0017] Настоящее изобретение относится к способу лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума, включающему введение индивидууму соединения в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где соединение выбрано из группы, состоящей из:

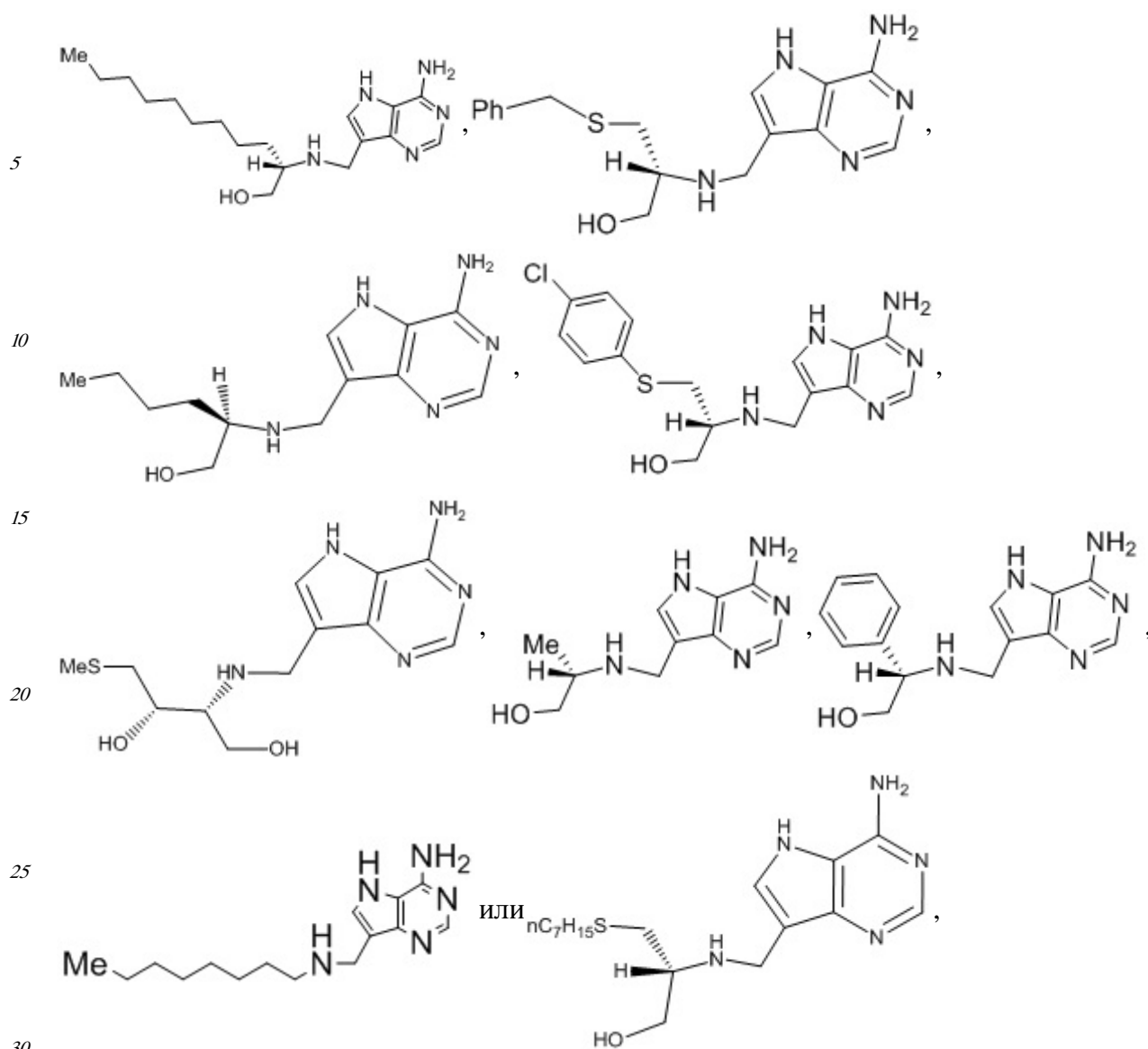




25 или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

[0018] Изобретение дополнительно относится к соединению, имеющему структуру:





или его фармацевтически приемлемой соли или сложному эфиру.

[0019] Термин "фармацевтически приемлемые соли" включает нетоксичные соли, полученные из неорганических или органических кислот, включая, например, следующие кислые соли: ацетат, адипат, альгинат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфаты, 35 бутират, цитрат, камфорат, камфоросульфат, циклопентанпропионат, диглюконат, додецилсульфат, этансульфонат, формиат, fumarat, глюкогептаноат, глицерофосфат, гликолят, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, гидрохлорид, гидробромид, йодогидрат, 2-гидроксиэтансульфонат, лактат, малеат, малонат, метансульфонат, 2-нафталинсульфонат, никотинат, нитрат, оксалат, пальмоат, пектинат, персульфат, 3-40 фенилпропионат, фосфат, пикрат, пивалат, пропионат, *p*-толуолсульфонат, салицилат, сукцинат, сульфат, тартрат, тиоцианат и ундеканат.

[0020] Предпочтительно, соединение вводят в количестве, эффективном для ингибирования 5'-метилтиоаденозиннуклеозидазы (MTAN) *H. pylori*.

[0021] Предпочтительно, соединение ингибирует рост *H. pylori*, но не ингибирует рост 45 одной или нескольких бактерий, выбранных из группы, состоящей из *E. coli*, *V. cholerae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. flexneri*, *S. enterica* и *P. aeruginosa*. Более предпочтительно, соединение не ингибирует рост всех из *E. coli*, *V. cholerae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. flexneri*, *S. enterica* и *P. aeruginosa*. Предпочтительно, соединение является более

эффективным в ингибировании роста *H. pylori*, чем амоксициллин, метронидазол или тетрациклин.

[0022] Предпочтительно, индивидуум имеет пептическую язву, такую как язва желудка или язва двенадцатиперстной кишки.

5 [0023] Предпочтительно, соединение вводят перорально. В случае перорального введения, соединение можно составлять в твердых или жидких препаратах, например, таблетках, капсулах, порошках, растворах, суспензиях и дисперсиях. Соединение можно составлять со средствами, такими как, например, лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, желатин, картофельный крахмал, альгиновая кислота и/или стеарат магния.

10 [0024] Соединение также можно вводить индивидууму другими путями, известными в этой области, такими как, например, парентеральный, посредством ингаляции, местный, ректальный, назальный, буккальный или посредством имплантированного резервуара. Соединение можно вводить с помощью средств с замедленным высвобождением.

15 [0025] Изобретение дополнительно относится к применению соединения, ингибирующего MTAN *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), для получения лекарственного средства для лечения инфекции *H. pylori*. Изобретение также относится к соединению, ингибирующему MTAN *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), для применения в лечении инфекции *H. pylori*.

20 [0026] Изобретение дополнительно относится к применению соединения, ингибирующего MTAN *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), для получения лекарственного средства для лечения пептической язвы. Изобретение также относится к соединению, ингибирующему MTAN *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), для применения в лечении пептической язвы.

25 [0027] Способы по настоящему изобретению также можно применять для лечения инфекций другими видами *Helicobacter* и видами *Campylobacter*, такими как *C. jejuni*.

[0028] Изобретение дополнительно относится к фармацевтической композиции, содержащей любое из соединений, представленных в настоящем описании, и фармацевтически приемлемый носитель. Как применяют в настоящем описании,
30 "фармацевтически приемлемый носитель" (i) совместим с другими ингредиентами композиции, не делая композицию неподходящей для предполагаемой цели, и (ii) пригоден для использования в отношении индивидуумов, как представлено в настоящем описании, без чрезмерных побочных эффектов (таких как токсичность, раздражение и аллергический ответ). Побочные эффекты являются "чрезмерными", когда их риск
35 перевешивает пользу, приносимую композицией. Не ограничивающие примеры фармацевтически приемлемых носителей включают любые из стандартных фармацевтических носителей, такие как фосфатно-солевые буферные растворы, вода и эмульсии, такие как эмульсии масла/воды и микроэмульсии.

[0029] Настоящее изобретение будет более понятным с учетом следующих
40 подробностей экспериментов. Однако специалисту в этой области будет понятно, что конкретные способы и обсуждаемые результаты представлены исключительно в целях иллюстрирования изобретения, более подробно описанного в формуле изобретения ниже.

ПОДРОБНОСТИ ЭКСПЕРИМЕНТОВ

45 ПРИМЕР 1

Материалы и способы

[0030] Материалы. *H. pylori* (J99 и 43504), *K. pneumoniae*, *S. flexneri*, *S. enterica*, *S. aureus* и *P. aeruginosa* приобретали в American Type Culture Collection. Дефибрированную

кровь лошади (DHB) получали из Hemostat Laboratories (Dixon, CA). Триптический соевый агар (TSA) приобретали в Becton Dickinson and Company (Sparks, MD). Агар МакКонки получали из Oxoid LTD. (Basingstoke, Hampshire, England). Ксантиноксидазу и 5'-метилтиoadенозин приобретали в Sigma-Aldrich (St Louis, MO). Остальные материалы приобретали с наиболее высокой доступной чистотой.

[0031] *Очистка HpMTAN*. Способочистки HpMTAN описывали ранее¹⁰. В кратком изложении, клетки BL21 (DE3), несущие плазмиду, кодирующую HpMTAN с N-концевой меткой His6, выращивали до оптической плотности 0,7, измеряемой при 595 нм, и вносили IPTG до конечной концентрации 0,5 мМ. Через 15 часов при 22°C клетки собирали посредством центрифугирования. Осадок суспендировали, а затем разрушали с помощью ячейки давления и обработки ультразвуком. Растворимую часть наносили на колонку Ni-NTA и элюировали HpMTAN с использованием градиента концентрации имидазола от 200 до 500 мМ. Белок обессоливали с использованием колонки для гелефильтрации Superdex G15, затем уравнивали и концентрировали в 10 мМ Hepes, 30 мМ KCl, pH 7,6. Чистоту подтверждали посредством электрофореза в ПААГ в присутствии SDS.

[0032] *Определение K_i* . Кинетику HpMTAN определяли с использованием прямого анализа, включающего непрерывное снижение поглощения при 274 нм вследствие образования свободного аденина из 5'-метилтиoadенозина. Значения K_i и K_i^* определяли с использованием сопряженных анализов, в которых ксантиноксидазу использовали в качестве присоединяющего фермента, и наблюдали повышение поглощения при 292 нм с превращением продукта аденина в 2,8-дигидроксиаденин. Оба анализа описаны ранее⁸.

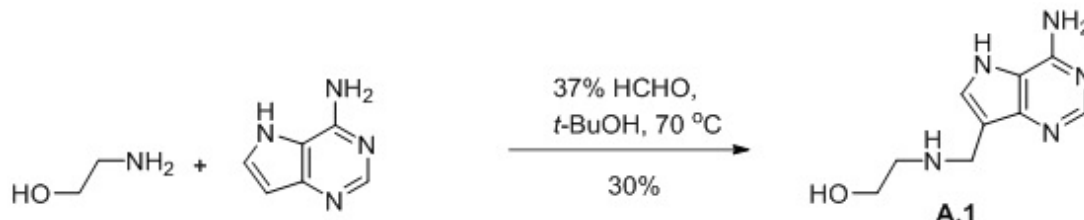
[0033] *Выращивание бактерий*. *H. pylori* выращивали в течение 72 часов в микроаэрофильных условиях (5% O₂, 10% CO₂ и 85% N₂) при 37°C на триптическом соевом агаре с 5% кровью лошади. Для определения значений МИС тестируемое вещество добавляли в раствор геля непосредственно перед разливкой. Для сравнения зон ингибирования в центр диска после распространения *H. pylori* добавляли конкретные антибиотики, а, затем *H. pylori* позволяли расти в течение 72 часов в микроаэрофильных условиях при 37°C.

[0034] *Общий эксперимент для соединений*. Все реакции осуществляли в атмосфере аргона. Органические растворы сушили с помощью безводного MgSO₄ и выпаривали растворители при пониженном давлении. Безводные и хроматографические растворители получали в коммерческих источниках и использовали без какой-либо дополнительной очистки. Трет-бутоксид калия возгоняли при 220°C/0,1 мм рт.ст. Тонкослойную хроматографию (TLC) осуществляли на стекле или листах алюминия, покрытых силикагелем 60 F₂₅₄. Органические соединения визуализировали под УФ-излучением и/или погружали в 0,1% нингидрин в EtOH, раствор Эрлиха или молибдат аммония (5% масс.) и сульфат церия (IV)·4 H₂O (0,2% масс.) в воде. H₂SO₄ (2 М). Хроматографию (флэш-хроматографию или хроматографию с помощью автоматизированной системы с оборудованием для непрерывного градиента) осуществляли на силикагеле (40-63 мкм). Вращение плоскости поляризации света регистрировали при длине пути 1 дм и выражали в единицах 10⁻¹ град см² г⁻¹; концентрации выражали в г/100 мл. ¹H-спектры ЯМР измеряли в CDCl₃ или CD₃OD (внутренний Me₄Si, δ 0) и ¹³C-спектры ЯМР в CDCl₃ (центральная линия, как указано) или CD₃OD (центральная линия, как указано).

Определение резонансов ^1H и ^{13}C основано на экспериментах 2D (^1H - ^1H DQF-COSY, ^1H - ^{13}C HSQC) и DEPT. Используемые сокращения: с, синглет, д, дублет, т, триплет, к, квартет, ш.с., широкий синглет, ш.т., широкий триплет, дд, дублет дублетов, ддд, дублет дублетов дублетов, дт, дублет триплетов. Массовые спектры с электрораспылением с

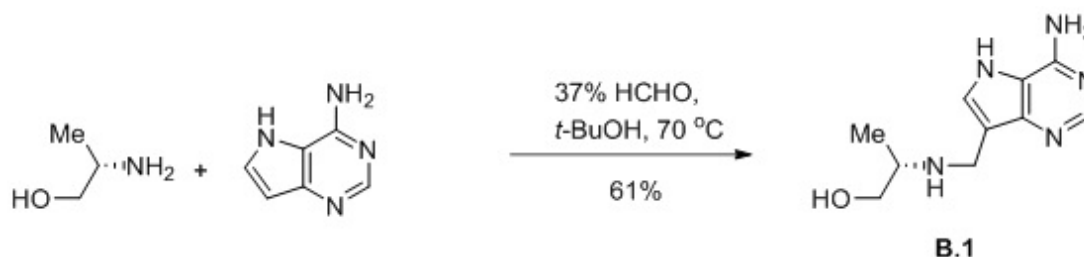
высоким разрешением (ESI-HRMS) регистрировали с помощью tandemного масс-спектрометра Q-TOF.

[0035] Пример А. Синтез 2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]этан-1-ола (A.1).



[0036] 2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]этан-1-ол (A.1). 2-Аминоэтанол (0,099 мл, 1,64 ммоль), 9-дезааденин (0,220 г, 1,64 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,15 мл, 1,99 ммоль) смешивали в *трет*-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -MeOH-28% водн. NH_4OH , 70:25:5). Выпаривали фракции, содержащие продукт, и остаток снова хроматографировали на силикагеле (2-PrOH-28% водн. NH_4OH , 92:8) для получения **A.1** в виде бесцветного твердого вещества (0,101 г, 30%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,95 (с, 2H), 3,68 (т, $J=5,6$ Гц, 2H), 2,78 (т, $J=5,6$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,9 (CH), 146,6 (C), 129,0 (CH), 115,4 (C), 114,4 (C), 61,6 (CH_2), 51,6 (CH_2), 43,4 (CH_2). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{N}_5\text{O}^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$, 208,1193, найдено 208,1192.

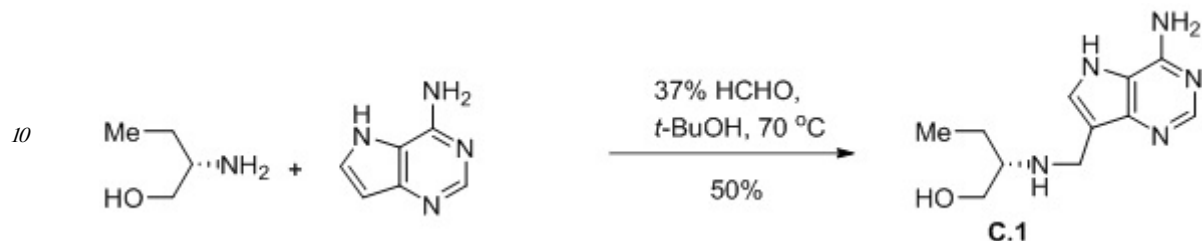
[0037] Пример В. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]пропан-1-ола (B.1).



[0038] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]пропан-1-ол (B.1). (2S)-2-аминопропан-1-ол (0,120 г, 1,60 ммоль), 9-дезааденин (0,179 г, 1,33 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,12 мл, 1,60 ммоль) смешивали в *трет*-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl_3 -MeOH-28% водн. NH_4OH , 80:18,5:1,5) для получения **B.1** в виде бесцветного твердого вещества (0,180 г, 61%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 4,01 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,54 (дд, $J=11,0$, 4,8 Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=11,0$, 7,0 Гц, 1H), 2,84 (м, 1H), 1,09 (д, $J=6,5$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125,7

МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,9 (CH), 146,5 (C), 128,9 (CH), 115,4 (C), 114,5 (C), 66,6 (CH₂), 54,8 (CH), 41,0 (CH₂), 16,5 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₀H₁₆N₅O⁺, (M+H)⁺, 222,1350, найдено 222,1349.

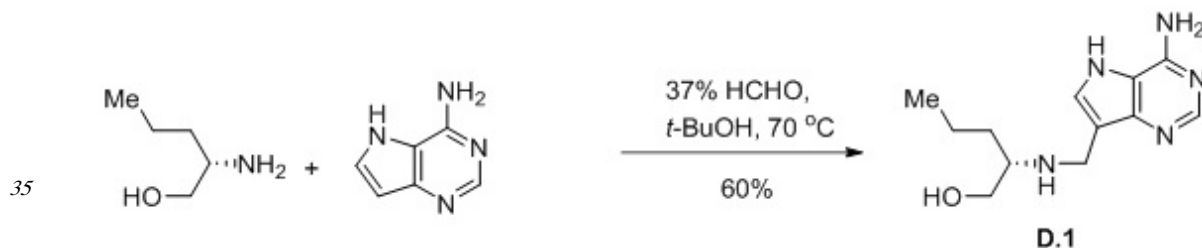
5 [0039] Пример С. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]бутан-1-ола (C.1).



15 [0040] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]бутан-1-ол (C.1). (2S)-2-аминобутан-1-ол (0,100 г, 1,12 ммоль), 9-дезааденин (0,150 г, 1,12 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,101 мл, 1,35 ммоль) смешивали в трет-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством

20 C.1 в виде бесцветного твердого вещества (0,133 г, 50%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,99 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,95 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=11,2, 6,5 Гц, 1H), 2,61 (м, 1H), 1,62-1,53 (м, 1H), 1,51-1,42 (м, 1H), 0,91 (т, J=7,5 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C),
25 150,8 (CH), 146,6 (C), 128,9 (CH), 115,4 (C), 114,8 (C), 63,9 (CH₂), 60,9 (CH), 41,1 (CH₂), 24,6 (CH₂), 10,7 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₁H₁₇N₅NaO⁺, (M+Na)⁺, 258,1326, найдено 258,1321.

30 [0041] Пример D. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]пентан-1-ола (D.1).

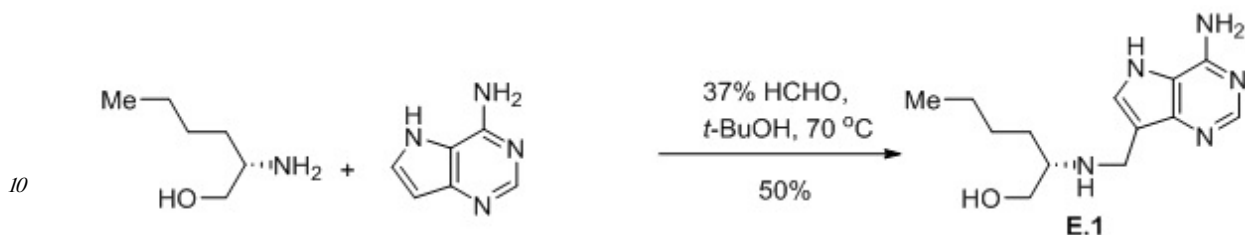


40 [0042] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]пентан-1-ол (D.1). (2S)-2-аминопентан-1-ол (0,050 г, 0,48 ммоль), 9-дезааденин (0,065 г, 0,48 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,044 мл, 0,59 ммоль) смешивали в трет-бутаноле (2 мл) при 70°C в течение ночи. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством

45 D.1 в виде бесцветного твердого вещества (0,073 г, 60%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,99 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,96 (д, J=13,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=11,3, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=11,3, 6,6 Гц, 1H), 2,69 (м, 1H), 1,54-1,30 (м, 4H), 0,89 (т, J=7,2 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,6

(C), 128,9 (CH), 115,4 (C), 114,7 (C), 62,3 (CH₂), 59,2 (CH), 41,1 (CH₂), 34,3 (CH₂), 20,3 (CH₂), 14,6 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₂H₂₀N₅O⁺, (M+H)⁺, 250,1663, найдено 250,1663.

[0043] Пример Е. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]гексан-1-ола (Е.1).

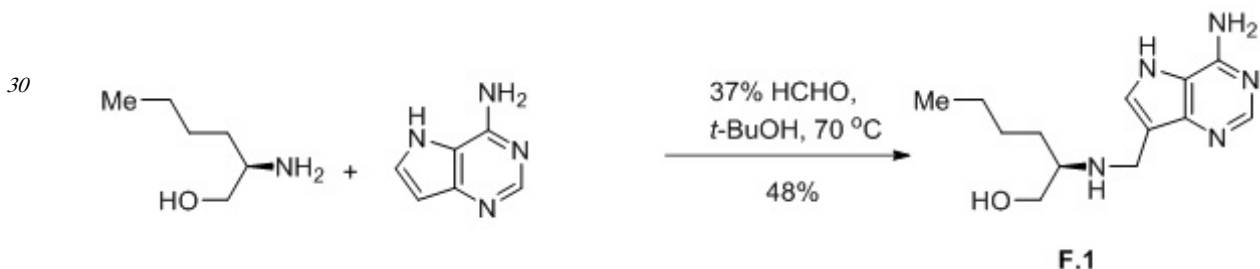


[0044] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]гексан-1-ол (Е.1). (2S)-2-аминогексан-1-ол (0,100 г, 0,85 ммоль), 9-дезааденин (0,114 г, 0,85 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,077 мл, 1,02 ммоль) смешивали при 70 °С в трет-бутаноле (3 мл) в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7М NH₃/MeOH, 9:1, затем 85:15) для получения

Е.1 в виде бесцветного твердого вещества (0,112 г, 50%). ¹Н ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,65 (дд, J=11,2, 4,4 Гц, 1H), 3,48 (дд, J=11,2, 6,6 Гц, 1H), 2,66 (м, 1H), 1,55-1,38 (м, 2H), 1,32-1,22 (м, 4H), 0,88 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹³С ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 128,9 (CH), 115,4 (C), 114,7 (C), 64,4 (CH₂), 59,3 (CH), 41,2 (CH₂), 31,7 (CH₂), 29,3 (CH₂), 23,9 (CH₂),

14,3 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₃H₂₁N₅NaO⁺, (M+Na)⁺, 286,1644, найдено 286,1644.

[0045] Пример F. Синтез (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]гексан-1-ола (F.1).

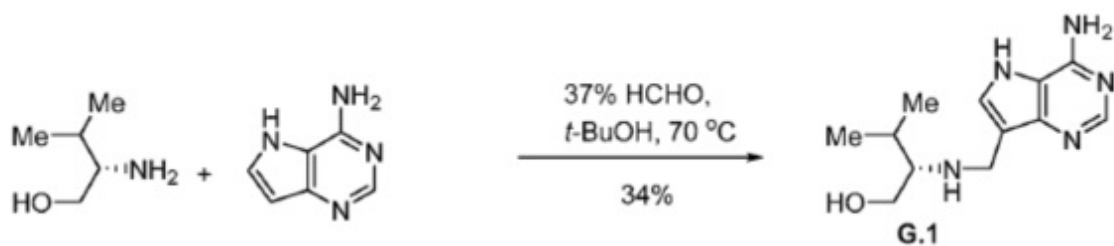


[0046] (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]гексан-1-ол (F.1). (2R)-2-аминогексан-1-ол (0,100 г, 0,85 ммоль), 9-дезааденин (0,114 г, 0,85 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,077 мл, 1,02 ммоль) смешивали при 70 °С в трет-бутаноле (3 мл) в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7М NH₃/MeOH, 9:1, затем 85:15) для получения

F.1 в виде бесцветного твердого вещества (0,108 г, 48%). ¹Н- и ¹³С-спектры ЯМР являлись идентичными энантиомеру Е.1. ESI-HRMS вычислены для C₁₃H₂₂N₅O⁺ (M+H)⁺, 264,1819, найдено 264,1717.

[0047] Пример G. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-метилбутан-1-ола (G.1).

5



10

[0048] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-метилбутан-1-ол (G.1). (2S)-2-амино-3-метилбутан-1-ол (0,100 г, 0,97 ммоль) 9-дезааденин (0,130 г, 0,97 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,087 мл, 1,16 ммоль) смешивали в *трет*-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7М NH₃/MeOH, 93:7, затем

15

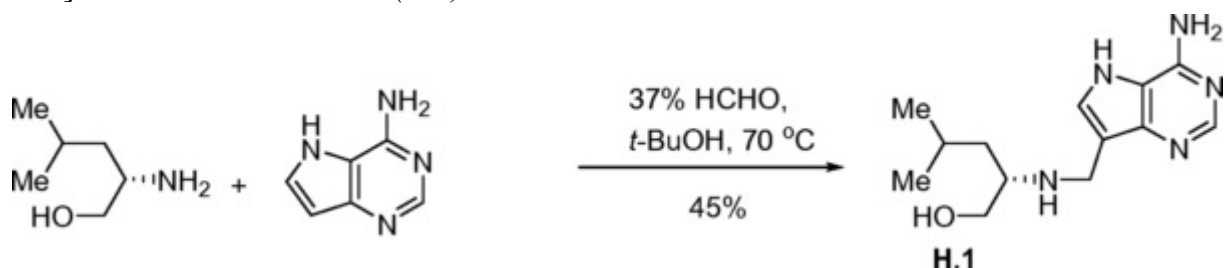
85:15) для получения **G.1** в виде бесцветного твердого вещества (0,082 г, 34%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,99 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,95 (д, J=13,6 Гц, 1H), 3,68 (дд, J=11,3, 4,8 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=11,3, 6,5 Гц, 1H), 2,49 (м, 1H), 1,90 (м, 1H), 0,93 (д, J=6,9 Гц, 3H), 0,88 (д, J=6,9 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,7 (C), 129,0 (CH), 115,4 (C), 115,0 (C), 64,6 (CH₂), 62,3 (CH), 41,9 (CH), 29,8 (CH₂), 19,2 (CH₃), 18,9 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₂H₂₀N₅O⁺ (M+H)⁺, 250,1663, найдено 250,1661.

20

25

[0049] Пример Н. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}метил)амино]-4-метилпентан-1-ола (Н.1).

30



35

[0050] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}метил)амино]-4-метилпентан-1-ол (Н.1). (2S)-2-амино-4-метил-пентан-1-ол (0,100 г, 0,85 ммоль), 9-дезааденин (0,114 г, 0,85 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,077 мл, 1,02 ммоль) смешивали в *трет*-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7М NH₃/MeOH, 93:7, затем

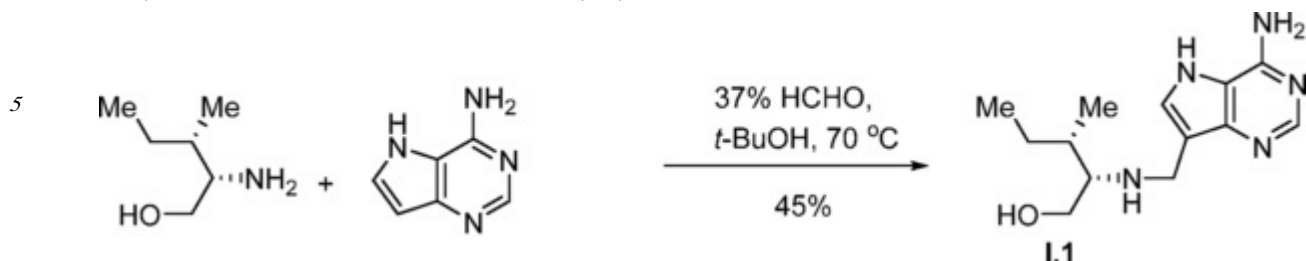
40

85:15) для получения **H.1** в виде бесцветного твердого вещества (0,102 г, 45%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,97 (с, 2H), 3,65 (дд, J=11,3, 4,4 Гц, 1H), 3,47 (дд, J=11,3, 6,5 Гц, 1H), 2,75 (м, 1H), 1,62 (м, 1H), 1,35 (ддд, J=13,7, 7,4, 6,2 Гц, 1H), 1,28 (ддд, J=13,9, 7,2, 7,2 Гц, 1H), 0,88 (д, J=6,6 Гц, 3H), 0,80 (д, J=6,6 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 129,0 (CH), 115,5 (C), 114,7 (C), 64,6 (CH₂), 57,2 (CH), 41,6 (CH₂), 41,0 (CH₂), 26,0 (CH), 23,3

45

(CH₃), 23,1 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₃H₂₂N₅O⁺, (M+H)⁺, 264,1819, найдено 264,1820.

[0051] Пример I. Синтез (2*S*,3*S*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-метилпентан-1-ола (I.1).



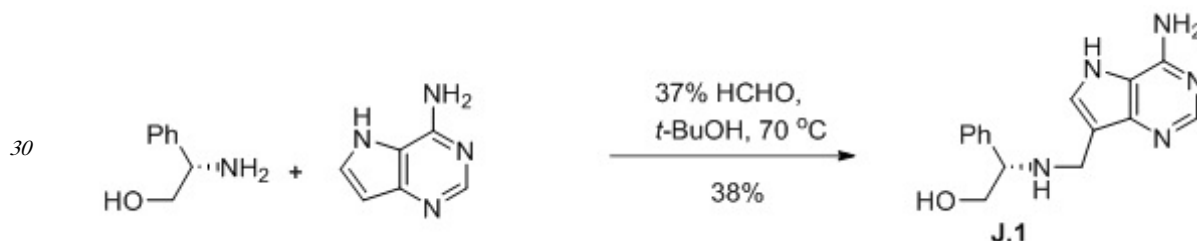
10 [0052] (2*S*,3*S*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-метилпентан-1-ол (I.1). (2*S*,3*S*)-2-Амино-3-метилпентан-1-ол (0,120 г, 1,02 ммоль), 9-деазааденин (0,137 г, 1,02 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,092 мл, 1,22 ммоль) нагревали и смешивали в трет-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7*M* NH₃/MeOH, 92:8, затем 89:11, затем 85:15) для получения I.1 в виде бесцветного воскообразного

15 твердого вещества (0,120 г, 45%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1*H*), 7,47 (с, 1*H*), 3,98 (с, 2*H*), 3,69 (дд, *J*=11,3, 4,3 Гц, 1*H*), 3,51 (дд, *J*=11,3, 7,1 Гц, 1*H*), 2,62 (ддд, *J*=7,0, 4,4, 4,4 Гц, 1*H*), 1,67 (м, 1*H*), 1,46 (м, 1*H*), 1,17 (м, 1*H*), 0,89-0,85 (м, 6*H*). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,7 (C), 129,0 (CH), 115,4 (C), 114,9 (C), 63,1 (CH), 62,1 (CH₂), 41,8 (CH₂), 36,7 (CH), 27,2 (CH₂), 15,0 (CH₃), 12,3 (CH₃).

20

ESI-HRMS вычислены для C₁₃H₂₂N₅O⁺, (M+H)⁺, 264,1819, найдено 264,1820.

25 [0053] Пример J. Синтез (2*S*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил}метил)амино]-2-фенилэтан-1-ола (J.1).

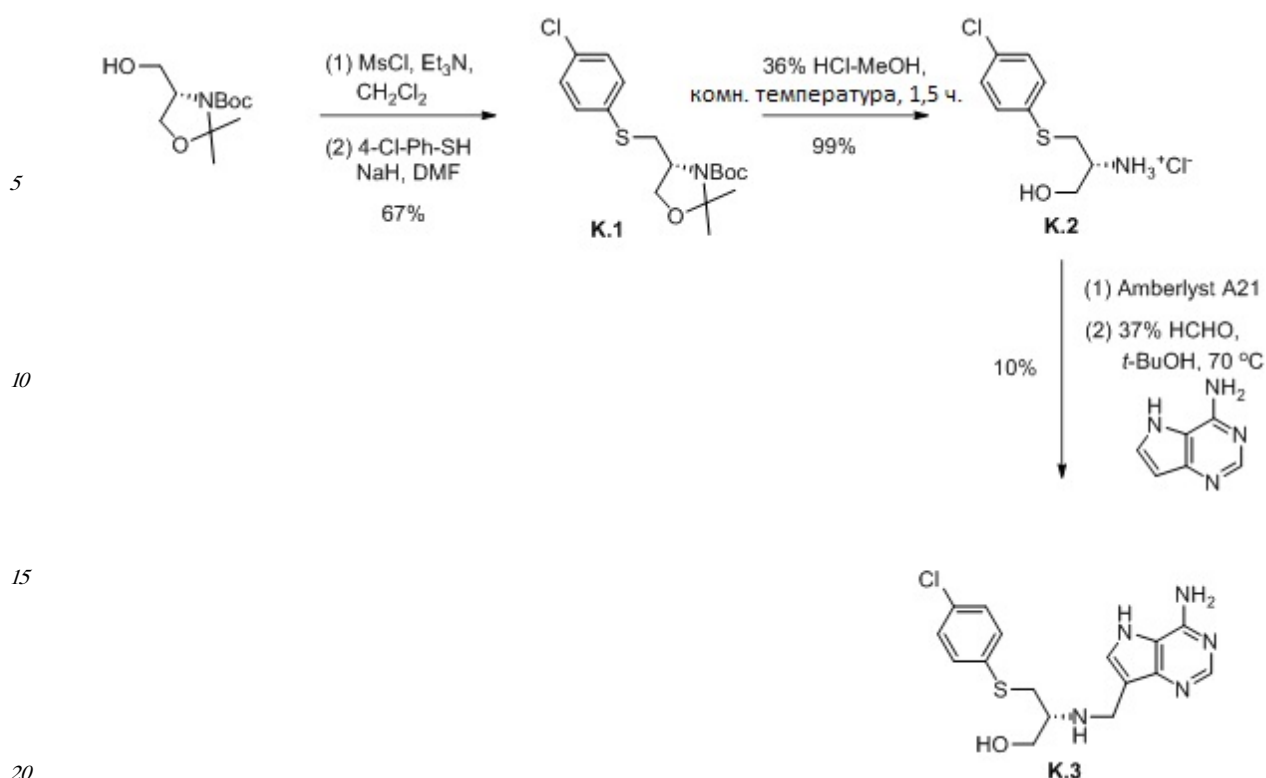


35 [0054] (2*S*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил}метил)амино]-2-фенилэтан-1-ол (J.1). (2*S*)-2-амино-2-фенил-этанол (0,150 г, 1,09 ммоль), 9-деазааденин (0,147 г, 1,10 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,098 мл, 1,31 ммоль) смешивали и нагревали в трет-бутаноле (3 мл) при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7*M* NH₃/MeOH, 92:8, затем 89:11, затем 85:15) для получения J.1 в виде бесцветной пены (0,117 г, 38%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,14 (с, 1*H*), 7,38-7,31 (м, 5*H*), 7,28-7,24 (м, 1*H*), 3,88-3,82 (м, 2*H*), 3,75 (д, *J*=13,8 Гц, 1*H*), 3,65 (дд, *J*=11,0, 4,9 Гц, 1*H*), 3,60 (дд, *J*=11,0, 8,4 Гц, 1*H*). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,0 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 141,5 (C), 129,6 (CH), 129,0 (CH), 128,8 (CH), 128,6 (CH), 115,5 (C), 114,7 (C), 67,7 (CH₂), 65,4 (CH), 41,7 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₅H₁₈N₅O⁺, (M+H)⁺, 284,1506, найдено 284,1501.

40

45

[0055] Пример K. Синтез (2*R*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]пропан-1-ола (K.3).



[0056] Трет-бутил(4*R*)-4-[[*(*4-хлорфенил)сульфанил]метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (К.1).

Этап 1. Метансульфонилхлорид (0,40 мл, 5,19 ммоль) по каплям добавляли к перемешанному раствору трет-бутил(4*S*)-4-(гидроксиметил)-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата [полученного, как описано для его энантиомера, Dondoni, et al.¹³] (1,00 г, 4,32 ммоль) и триэтиламина (1,22 мл, 8,65 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл) при 0 °С. Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин, затем промывали насыщенным NaHCO₃ (3×5 мл), сушили и выпаривали растворитель для получения сырого мезилата в виде маслянистого вещества (1,22 г, 3,94 ммоль).

[0057] **Этап 2.** 4-Хлорбензол-1-тиол (0,351 г, 2,42 ммоль) добавляли к раствору гидрида натрия (60%, 0,089 г, 2,23 ммоль) в DMF (3 мл) при 0 °С. Через 20 мин добавляли раствор мезилата из описываемого выше *этапа 1* (0,30 г, 0,97 ммоль) в DMF (0,75 мл) и смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов.

Добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали с помощью Et₂O (60 мл). Экстракт промывали H₂O (3×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали растворитель до получения бесцветного маслянистого вещества, которое

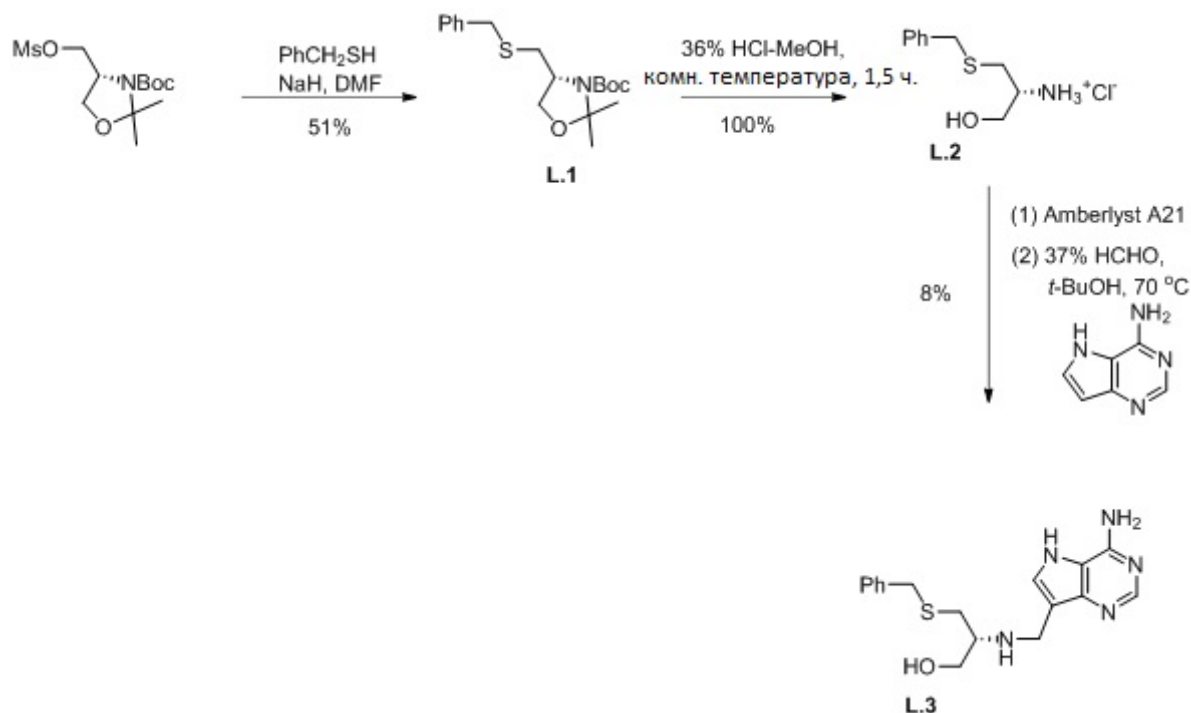
хроматографировали на силикагеле (градиент 0-6% EtOAc в гексанах) для получения К.1 в виде бесцветной смолы (0,234 г, 67%). [α]_D²⁰ -17,9 (с 1,05, CHCl₃). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,40-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 2H), 4,11-3,98 (м, 1,5H), 3,94-3,89 (м, 1,5H), 3,50 (д, *J*=13,7 Гц, 0,5H), 3,27 (д, *J*=13,4 Гц, 0,5H), 2,79 (дд, *J*=13,5, 10,7 Гц, 1H), 1,63-1,56 (м, 3H), 1,51-1,42 (м, 12H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃, центральная линия δ 77,0): δ 152,1, 151,4 (C), 134,2, 133,8 (C), 132,5, 131,6 (C), 130,9, 129,3 (CH), 129,1 (CH), 94,5, 93,9 (C), 80,5, 80,3 (C), 66,0 (CH₂), 56,6, 56,3 (CH), 35,7, 33,8 (CH₂), 28,5, 28,4 (CH₃), 27,7, 27,0 (CH₃), 24,3, 23,1 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₇H₂₄³⁵ClNNaO₃S⁺, (M+Na)⁺, 380,1058, найдено 380,1056.

[0058] (2*R*)-2-амино-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]пропан-1-ол гидрохлорид (К.2).

Соединение К.1 (0,228 г, 0,64 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл), охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 2 мл). Перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 часов, затем выпаривали растворитель для получения К.2 в виде бесцветного твердого вещества (0,161 г, 99%). $[\alpha]_D^{20}$ -27,7 (с 1,09, MeOH). ^1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,47 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 7,36 (д, $J=8,7$ Гц, 2H), 3,82 (дд, $J=11,7$, 3,4 Гц, 1H), 3,74 (дд, $J=11,7$, 5,0 Гц, 1H), 3,30-3,25 (м, 2H), 3,19 (дд, $J=16,3$, 9,2 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 134,31 (C), 134,26 (C), 132,9 (CH), 130,5 (CH), 61,2 (CH₂), 53,5 (CH), 34,1 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₉H₁₃³⁵ClNOS⁺, (M-HCl+H)⁺, 218,0401, найдено 218,0408.

[0059] (2*R*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-[(4-хлорфенил)сульфанил]пропан-1-ол (К.3). Соединение К.2 (0,151 г, 0,59 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21. Затем смесь пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью MeOH для получения свободной амино-формы К.2 в виде желтого маслянистого вещества (129 мг). Его растворяли в *трет*-бутаноле (3 мл), затем добавляли водный раствор формальдегида (37%, 0,060 мл, 0,80 ммоль) и 9-дезааденин (0,080 г, 0,60 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-7М NH₃/MeOH, 92:8, затем 85:15) и выпаривали фракции, содержащие продукт. Затем очищали остаток на силикагеле (CHCl₃-MeOH-28% водн. NH₄OH, 92:8:0,5) для получения К.3 в виде бесцветной пены (0,022 г, 10%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,35 (с, 1H), 7,13-7,08 (м, 4H), 4,02 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,92 (д, $J=14,0$ Гц, 1H), 3,70 (дд, $J=11,3$, 5,2 Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=11,3$, 5,2 Гц, 1H), 3,13 (дд, $J=13,8$, 6,2 Гц, 1H), 2,92 (дд, $J=13,8$, 6,9 Гц, 1H), 2,75 (м, 1H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,0 (C), 150,8 (CH), 146,5 (C), 135,8 (C), 133,0 (C), 131,8 (CH), 129,8 (CH), 129,1 (CH), 115,5 (C), 114,4 (C), 63,5 (CH₂), 57,0 (CH), 41,0 (CH₂), 36,1 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₆H₁₈³⁵ClN₅NaOS⁺ (M+Na)⁺, 386,0813, найдено 386,0816.

[0060] Пример L. Синтез (2*R*)-2-[(4-амино-5*H*-пирроло[3,2-*d*]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-(бензилсульфанил)пропан-1-ола (L.3).



[0061] Трет-бутил(4*R*)-4-[(бензилсульфанил)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (L.1). Фенилметантиол (0,285 мл, 2,42 ммоль) добавляли к перемешанному раствору гидрида натрия (60%, 0,089 г, 2,23 ммоль) в DMF (3 мл) при 0°C. Через 20 мин добавляли раствор сырого мезилата (0,3 г, 0,97 ммоль, из этапа 1 получения K.1) в DMF (0,75 мл), затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 часов. Добавляли воду (2 мл) и смесь экстрагировали с помощью Et₂O (60 мл).

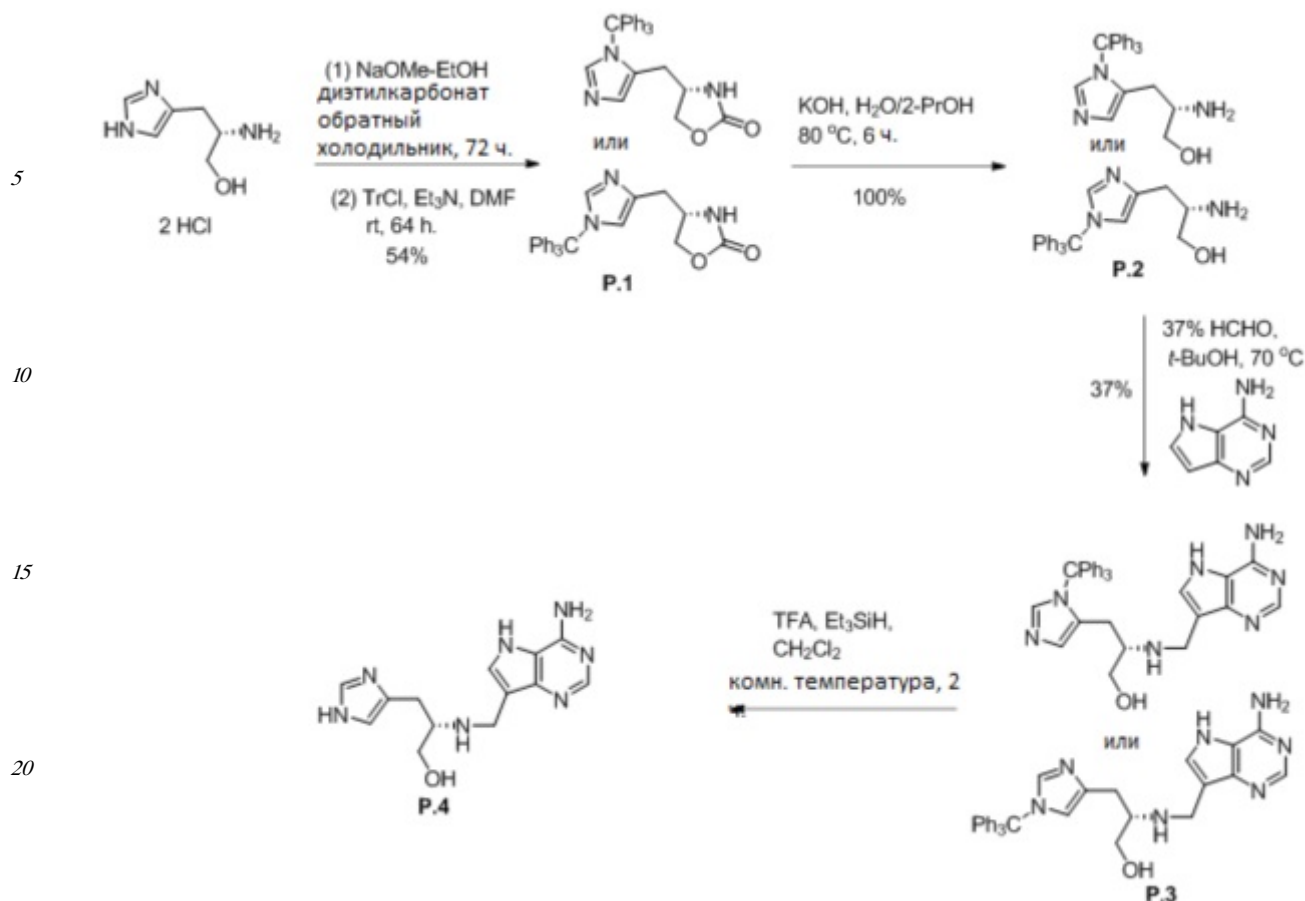
Экстракт промывали H₂O (3×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали растворитель до получения бесцветного маслянистого вещества, которое хроматографировали на силикагеле (градиент 0-6% EtOAc в гексанах) для получения L.1 в виде бесцветной смолы (0,166 г, 51%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} +61,7$ (с 1,12, CHCl₃). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 7,40-7,28 (м, 4H), 7,26-7,20 (м, 1H), 4,09 (д, J=7,1 Гц, 0,5H), 3,99-3,85 (м, 2,5H), 3,76 (с, 2H), 2,86 (м, 1H), 2,51 (к, J=13,0 Гц, 1H), 1,58, 1,53, 1,49, 1,47, 1,46, 1,42 (6хс, 15H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃, центральная линия δ 77,0): δ 152,0, 151,4 (C), 138,5, 138,1 (C), 129,0, 128,7 (CH), 128,6, 128,4 (CH), 127,2, 126,9 (CH), 94,2, 93,7 (C), 80,3, 79,9 (C), 66,5 (CH₂), 57,2, 56,9 (CH), 36,9, 36,4 (CH₂), 34,8, 33,6 (CH₂), 28,4 (CH₃), 27,6, 26,8 (CH₃), 24,4, 23,2 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₈H₂₇³⁵ClNNaO₃S⁺ (M+Na)⁺, 360,1604, найдено 360,1592.

[0062] (2*R*)-2-амино-3-(бензилсульфанил)пропан-1-ол гидрохлорид (L.2). Соединение L.1 (0,166 г, 0,49 ммоль) растворяли в MeOH (3 мл), охлаждали до 0°C и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 2 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1,5 часов, выпаривали растворитель до получения бесцветной смолы, затертой до получения бесцветного твердого вещества (0,115 г, 100%). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} -52,6$ (с 0,91, MeOH). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,38-7,35 (м, 2H), 7,34-7,30 (м, 2H), 7,25 (м, 1H), 3,81 (с, 2H), 3,77 (дд, J=11,7, 3,8 Гц, 1H), 3,65 (дд, J=11,7, 5,7 Гц, 1H), 3,27 (м, 1H), 2,74 (дд, J=14,2, 6,7 Гц, 1H), 2,67 (дд, J=14,2, 7,4 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 139,2 (C), 130,1 (CH), 129,7 (CH), 128,3 (CH), 61,5 (CH₂), 53,7

(CH), 37,1 (CH₂), 31,2 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₀H₁₆³⁵ClNOS⁺, (M-HCl+H)⁺, 198,0948, найдено 198,0948.

[0063] (2R)-2-[({4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-(бензилсульфанил)пропан-1-ол (L.3). Соединение L.2 (0,170 г, 0,73 ммоль) растворяли в MeOH (10 мл) и нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21. Затем смесь пропускали через небольшую колонку с той же смолой и элюировали с помощью MeOH для получения свободной амино-формы L.2 в виде желтого маслянистого вещества. Его растворяли в трет-бутаноле (3 мл), затем добавляли водный раствор формальдегида (37%, 0,071 мл, 0,95 ммоль) и 9-дезааденин (0,098 г, 0,73 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и очищали остаток посредством хроматографии на силикагеле (CHCl₃-MeOH-28% водн. NH₄OH, 92:8:0,5). Выпаривали фракции, содержащие продукт, а затем очищали остаток на силикагеле (градиент 2-10% 7M NH₃/MeOH-CHCl₃) для получения L.3 в виде бесцветного твердого вещества (0,021 г, 8%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,17 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 7,25-7,21 (м, 2H), 7,19-7,15 (м, 3H), 3,99 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,91 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=11,2, 4,9 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=11,2, 5,5 Гц, 1H), 3,53 (д, J=1,6 Гц, 2H), 2,77 (м, 1H), 2,60 (дд, J=13,6, 6,4 Гц, 1H), 2,49 (дд, J=13,6, 6,9 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,9 (CH), 146,6 (C), 139,8 (C), 129,9 (CH), 129,4 (CH), 129,1 (CH), 127,9 (CH), 115,5 (C), 114,7 (C), 63,8 (CH₂), 57,8 (CH), 41,2 (CH₂), 36,9 (CH₂), 33,9 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₇H₂₁N₅NaOS⁺ (M+Na)⁺, 366,1360, найдено 366,1362.

[0064] Пример Р. Синтез (2S)-2-[({4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил}метил)амино]-3-(1H-имидазол-4-ил)пропан-1-ола (P.4).



[0065] (4S)-4-[[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил]метил]-1,3-оксазолидин-2-он или (4S)-4-[[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-5-ил]метил]-1,3-оксазолидин-2-он (P.1).

Следовали модифицированному способу из [Madrigal, et al.¹⁴]. (S)-Гистидинол дигидрохлорид (0,500 г, 2,34 ммоль) и диэтилкарбонат (2,86 мл, 23,61 ммоль) смешивали в этаноле (24 мл), затем добавляли метоксид натрия в растворе метанола (25%, 1,6 мл, 7,0 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником в течение 72 часов, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (CHCl₃-MeOH-28% водн. NH₄OH, 9:1:0,1) для получения (4S)-4-(1H-имидазол-4-илметил)-1,3-оксазолидин-2-она в виде бесцветного твердого вещества (0,26 г, 1,56 ммоль, чистота 90-95%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,61 (д, J=1,0 Гц, 1H), 6,93 (с, 1H), 4,45-4,40 (м, 1H), 4,18-4,12 (м, 2H), 2,86 (дд, J=14,7, 4,8 Гц, 1H), 2,80 (дд, J=14,8, 6,1 Гц, 1H). Его растворяли в DMF (4 мл), затем добавляли триэтиламин (0,42 мл, 3,00 ммоль) и трифенилхлорметан (0,489 г, 1,70 ммоль). Перемешивали смесь в течение 60 часов при комнатной температуре, затем разбавляли Et₂O (60 мл) и смесь промывали H₂O (4×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали растворитель. Остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% MeOH в EtOAc) для получения P.1 в виде бесцветной пены (0,520 г, 54%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 7,41 (д, J=1,4 Гц, 1H), 7,39-7,34 (м, 9H), 7,16-7,11 (м, 6H), 6,82 (м, 1H), 4,39 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,19-4,11 (м, 2H), 2,78 (дд, J=14,6, 4,9 Гц, 1H), 2,73 (дд, J=14,6, 6,1 Гц, 1H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 162,1 (C), 143,6 (C×3), 139,8 (CH), 136,6 (C), 130,9 (CH), 129,32 (CH), 129,27 (CH), 121,6 (CH), 76,9 (C), 70,4 (CH₂), 53,4 (CH), 33,9 (CH₂). ESI-HRMS

вычислены для $C_{26}H_{23}N_3NaO_2^+$, $(M+Na)^+$, 432,1683, найдено 432,1677.

[0066] (2S)-2-амино-3-[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил]пропан-1-ол или (2S)-2-амино-3-[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-5-ил]пропан-1-ол (P2). Соединение P.1 (0,510 г, 1,25 ммоль) растворяли в 2-пропаноле (7 мл) и добавляли гидроксид калия (2 М, 3 мл, 6 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 6 часов, затем для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле ($CHCl_3$ -MeOH-28% водн. NH_4OH , 9:1:0,1) для

получения P.2 в виде бесцветной смолы (0,478 г, 100%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 7,40 (д, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,38-7,34 (м, 9H), 7,18-7,13 (м, 6H), 6,75 (м, 1H), 3,52 (дд, $J=10,9$, 4,5 Гц, 1H), 3,35 (дд, $J=10,9$, 6,8 Гц, 1H), 3,09-3,03 (м, 1H), 2,65 (дд, $J=14,4$, 6,0 Гц, 1H), 2,50 (дд, $J=14,4$, 7,4 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 143,7 (C), 139,7 (CH), 139,2 (C), 130,8 (CH), 129,3 (CH), 129,2 (CH), 121,0 (CH), 76,8 (C), 66,7 (CH₂), 53,8 (CH), 33,0 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для $C_{25}H_{26}N_3O^+$, $(M+H)^+$, 384,2071, найдено 384,2068.

[0067] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-4-ил]пропан-1-ол или (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-[1-(трифенилметил)-1H-имидазол-5-ил]пропан-1-ол (P3). Соединение P.2 (0,200 г, 0,52 ммоль), 9-дезааденин (0,070 г, 0,52 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,051 мл, 0,68 ммоль) нагревали при 70°C в трет-бутаноле (3 мл) в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (10%

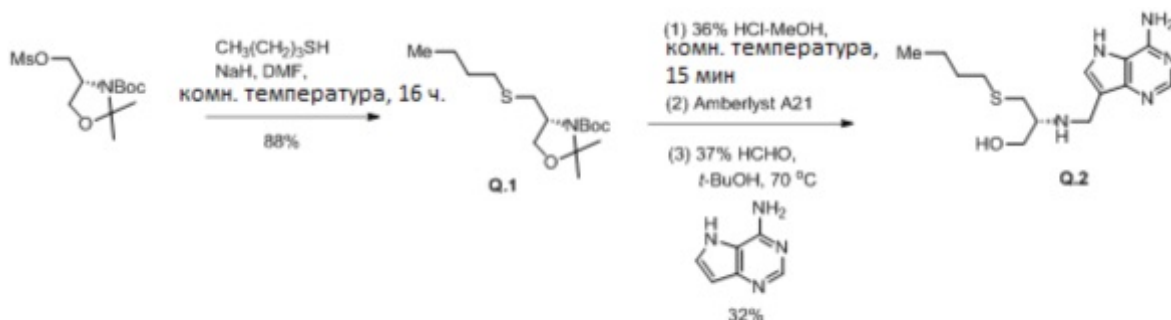
7М NH_3 /MeOH- $CHCl_3$) для получения P.3 в виде бесцветной пены (0,101 г, 37%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,03 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,35 (д, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,33-7,29 (м, 9H), 7,12-7,08 (м, 6H), 6,75 (д, $J=1,2$ Гц, 1H), 3,96 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,93 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,61 (дд, $J=11,3$, 4,8 Гц, 1H), 3,49 (дд, $J=11,3$, 6,1 Гц, 1H), 3,02-2,97 (м, 1H), 2,72 (дд, $J=14,5$, 6,5 Гц, 1H), 2,69 (дд, $J=14,5$, 6,7 Гц, 1H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,0 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 143,7 (C $\times$ 3), 139,5 (CH), 139,2 (C), 130,8 (CH), 129,24 (CH), 129,20 (CH), 128,9 (CH), 121,2 (CH), 115,4 (C), 114,8 (C), 76,8 (C), 64,3 (CH₂), 59,4 (CH), 41,3 (CH₂), 30,7 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для $C_{32}H_{32}N_7O^+$, $(M+H)^+$, 530,2663, найдено 530,2666.

[0068] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-(1H-имидазол-4-ил)пропан-1-ол (P4). Трифторуксусную кислоту (0,6 мл, 8 ммоль) добавляли к перемешанному раствору P.3 (0,100 г, 0,19 ммоль) и триэтилсилана (0,090 мл, 0,57 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл). Через 2 часа выпаривали растворитель и остаток растворяли в MeOH и выпаривали растворитель (3 раза). Остаток снова растворяли в MeOH, добавляли силикагель и выпаривали растворитель. С помощью флэш-хроматографии на силикагеле ($CHCl_3$ -MeOH-28% водн. NH_4OH , 7:2,5:0,5) получали P.4 в виде бесцветной

смолы, кристаллизовавшейся при выстаивании (0,050 г, 92%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,14 (с, 1H), 7,52 (д, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,01 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,98 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 3,63 (дд, $J=11,3$, 4,7 Гц, 1H), 3,50 (дд, $J=11,3$, 5,9 Гц, 1H), 3,01-2,96 (м, 1H), 2,76 (д, $J=6,7$ Гц, 2H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,0 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 136,1 (CH), 134,8 (b, C), 129,0 (CH), 119,4 (b, CH), 115,4

(C), 114,3 (C), 64,0 (CH₂), 59,3 (CH), 41,3 (CH₂), 29,2 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₃H₁₈N₇O⁺, (M+H)⁺, 288,1568, найдено 288,1567.

[0069] Пример Q. Синтез (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-(бутилсульфанил)пропан-1-ола (Q.2).



[0070] Трет-бутил(4R)-4-[(бутилсульфанил)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (Q.1). Гидрид натрия (60%, 0,097 г, 2,4 ммоль) частями добавляли к раствору бутан-1-тиола (0,53 мл, 4,85 ммоль) в DMF (5 мл). Через 15 мин добавляли раствор сырого мезилата (0,500 г, 1,62 ммоль, из этапа 1 получения K.1) в DMF (1 мл).

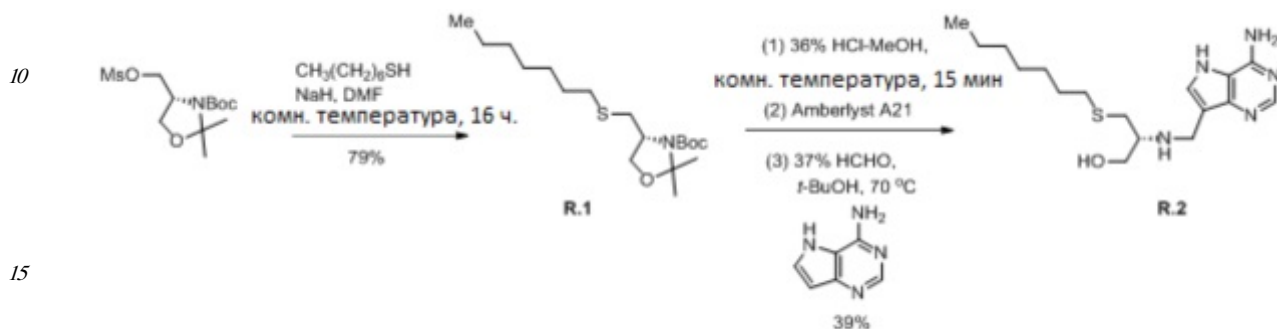
Перемешивали смесь в течение 16 часов, затем добавляли H₂O (6 мл). После экстракции с помощью Et₂O (100 мл) экстракт промывали H₂O (4×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали растворитель. Остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-10% EtOAc в гексанах) для получения Q.1 в виде бесцветного маслянистого вещества (0,429 г, 88%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 4,06-3,92 (м, 2,5H), 3,91-3,85 (м, 0,5H), 2,94 (д, J=13,0 Гц, 0,5H), 2,80 (д, J=13,0 Гц, 0,5H), 2,62-2,47 (м, 3H), 1,65-1,53 (м, 5H), 1,50-1,35 (м, 14H), 0,91 (т, J=7,1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃, центральная линия δ 77,0): δ 152,1, 151,4 (C), 94,3, 93,7 (C), 80,2, 79,9 (C), 66,5, 66,3 (CH₂), 57,4, 57,2 (CH), 34,6, 33,9 (CH₂), 32,0, 31,9, (2×CH₂), 28,5, 28,4 (CH₃), 27,7, 26,9 (CH₃), 24,5, 23,2 (CH₃), 21,9 (CH₂), 13,6 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₅H₂₉NNaO₃S⁺, (M+Na)⁺, 326,1761, найдено 326,1760.

[0071] (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-(бутилсульфанил)пропан-1-ол (Q.2). Соединение Q.1 (0,400 г, 1,32 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 1 мл). Через 15 мин выпаривали растворитель, полученную смолу растворяли в MeOH (10 мл) и нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью MeOH. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения маслянистого остатка, который растворяли в трет-бутаноле (4 мл), затем добавляли 9-деазааденин (0,177 г, 1,32 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,12 мл, 1,60 ммоль) и перемешивали смесь при 70 °C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7M NH₃/MeOH в CHCl₃) для получения Q.2 в виде бесцветного твердого вещества (0,131 г,

32%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,06 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,97 (д, J=13,9 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=11,2, 5,1 Гц, 1H), 3,63 (дд, J=11,2, 5,4 Гц, 1H), 2,81-2,76 (м, 1H), 2,69 (дд, J=13,5, 6,3 Гц, 1H), 2,53 (дд, J=13,5, 6,9 Гц, 1H), 2,31 (ддд, J=12,5, 8,0, 6,5 Гц, 1H), 2,25 (ддд, J=12,5, 8,1, 6,7 Гц, 1H), 1,45-1,35 (м, 2H), 1,33-1,25 (м, 2H), 0,85 (т, J=7,3 Гц,

3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,9 (CH), 146,6 (C), 129,1 (CH), 115,5 (C), 114,6 (C), 63,9 (CH_2), 57,8 (CH), 41,2 (CH_2), 34,5 (CH_2), 32,7 (CH_2), 32,6 (CH_2), 22,9 (CH_2), 13,9 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{14}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}^+$, ($\text{M}+\text{H}$) $^+$, 310,1697, найдено 310,1702.

[0072] Пример R. Синтез (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-(гептилсульфанил)пропан-1-ола (R.2).

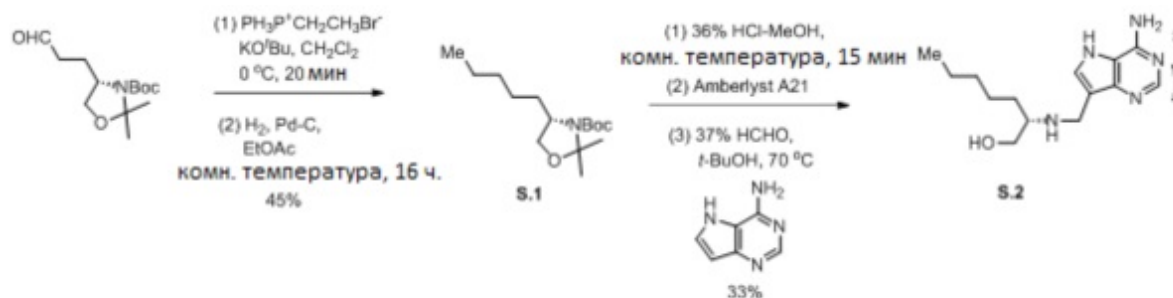


[0073] Трет-бутил(4R)-4-[(гептилсульфанил)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (R.1). Гидрид натрия (60%, 0,162 г, 4,05 ммоль) частями добавляли в раствор гептан-1-тиола (0,641 г, 4,85 ммоль) в DMF (5 мл) при комнатной температуре. Через 15 мин добавляли раствор сырого мезилата (0,500 г, 1,62 ммоль, из этапа 1 получения K.1) в DMF (1 мл). Перемешивали смесь в течение 16 часов, затем добавляли H_2O (6 мл). После экстракции с помощью Et_2O (100 мл) экстракт промывали H_2O (4x5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали до получения маслянистого остатка, который хроматографировали на силикагеле (градиент 0-12% EtOAc в гексанах) для получения R.1 в виде бесцветного маслянистого вещества (0,443 г, 79%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 4,05-3,98 (м, 1,5H), 3,97-3,93 (м, 1H), 3,91-3,85 (м, 0,5H), 2,93 (д, $J=13,5$ Гц, 0,5H), 2,80 (д, $J=12,9$ Гц, 0,5H), 2,62-2,45 (м, 3H), 1,63-1,53 (м, 5H), 1,51-1,43 (м, 12H), 1,41-1,22 (м, 8H), 0,88 (т, $J=6,8$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3 , центральная линия δ 77,0): δ 152,1, 151,5 (C), 94,3, 93,7 (C), 80,2, 79,9 (C), 66,5, 66,3 (CH_2), 57,4, 57,2 (CH), 34,7, 33,8 (CH_2), 32,4, 31,7 (2x CH_2), 30,0, 29,8 (CH_2), 28,9, 28,8, (2x CH_2), 28,5, 28,4 (CH_3), 27,7, 26,9 (CH_3), 24,5, 23,2 (CH_3), 22,6 (CH_2), 14,0 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{18}\text{H}_{35}\text{NNaO}_3\text{S}^+$, ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$, 368,2230, найдено 368,2227.

[0074] (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-(гептилсульфанил)пропан-1-ол (R.2). Соединение R.1 (0,420 г, 1,22 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 1 мл). Через 15 мин выпаривали растворитель до получения смолы, которую растворяли в смеси 7:3 MeOH- CHCl_3 (10 мл) и нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью смеси 7:3 MeOH- CHCl_3 . Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения маслянистого остатка, который растворяли в трет-бутаноле (4 мл), затем добавляли 9-дезааденин (0,130 г, 0,97 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,087 мл, 1,16 ммоль) и перемешивали смесь при 70 °C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7M NH_3/MeOH в CHCl_3) для получения сырого R.2 (210

мг). Посредством дополнительной хроматографии на силикагеле (градиент 0-5% водн. NH_4OH (28%) в 2-PrOH) получали **R.2** в виде бесцветного твердого вещества (0,134 г, 34%). ^1H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,49 (с, 1H), 4,06 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,97 (д, $J=13,8$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=11,2, 5,1$ Гц, 1H), 3,63 (дд, $J=11,2, 5,4$ Гц, 1H), 2,81-2,76 (м, 1H), 2,69 (дд, $J=13,5, 6,3$ Гц, 1H), 2,54 (дд, $J=13,5, 6,9$ Гц, 1H), 2,32 (ддд, $J=12,5, 7,9, 6,8$ Гц, 1H), 2,26 (ддд, $J=12,6, 7,9, 6,9$ Гц, 1H), 1,47-1,37 (м, 2H), 1,33-1,20 (м, 8H), 0,88 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,9 (CH), 146,6 (C), 129,1 (CH), 115,4 (C), 114,6 (C), 63,8 (CH_2), 57,9 (CH), 41,2 (CH_2), 34,5 (CH_2), 32,9 ($\text{CH}_2 \times 2$), 30,6 (CH_2), 30,0 (CH_2), 29,8 (CH_2), 26,6 (CH_2), 14,4 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$, 352,2166, найдено 352,2157.

[0075] Пример S. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]гептан-1-ола (S.2).

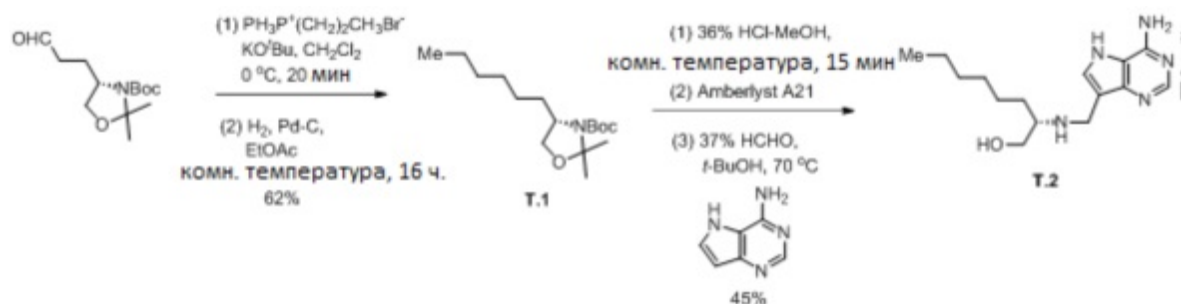


[0076] Трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-pentyl-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (S.1). Трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-(3-охопропил)-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат [Goswami, et al.¹⁵] (0,400 г, 1,55 ммоль, очищенный на силикагеле с градиентом 0-50% EtOAc в гексанах) и бромид этилтрифенилфосфония [Paleček, J. et al.¹⁶] (0,866 г, 2,33 ммоль, высушенный с помощью P_2O_5 , затем выпаренный 2 раза из сухого толуола) растворяли в безводном CH_2Cl_2 (7 мл) и охлаждали при 0°C. Раствор трет-бутоксид калия в THF (1,6 М, 1,5 мл, 2,4 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали смесь в течение 20 мин [способ аналогичен описываемому в Ksander, et al.¹⁷]. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в гексанах для получения продукта реакции Виттига в виде бесцветного маслянистого вещества (0,304 г, 73%). Последний продукт (0,430 г, 1,60 ммоль) и 10% Pd на углеводе (60 мг) смешивали в EtOAc (15 мл) в атмосфере водорода в течение 16 часов. Смесь фильтровали через Celite, затем выпаривали фильтрат и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в гексанах) для получения **S.1** в виде бесцветного маслянистого вещества (0,359 г, 61%). ^1H ЯМР (500 МГц, CDCl_3): δ 3,93-3,71 (м, 3H), 1,83-1,42 (м, 17H), 1,36-1,20 (м, 6H), 0,93-0,80 (м, 3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3 , центральная линия δ 77,0): δ 152,1, 151,9 (C), 93,6, 93,0 (C), 79,8, 79,3 (C), 67,1, 66,8 (CH_2), 57,8, 57,4 (CH), 33,6, 32,8 (CH_2), 31,7 (CH_2), 28,5 (CH_3), 27,5, 26,7 (CH_3), 25,9 (CH_2), 24,6, 23,3 (CH_3), 22,6 (CH_2), 13,9 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{NNaO}_3^+$, $(\text{M}+\text{Na})^+$, 294,2040, найдено 294,2038.

[0077] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]heptan-1-ол

(S.2). Соединение **S.1** (0,358 г, 1,32 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 1 мл). Через 15 мин выпаривали растворитель до получения бесцветного твердого вещества, которое растворяли в MeOH (10 мл), нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью MeOH. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения маслянистого остатка, который растворяли в *трет*-бутаноле (4 мл), затем добавляли 9-дезааденин (0,177 г, 1,32 ммоль) и водный раствор формальдегида (0,12 мл, 1,59 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7M NH₃/MeOH в CHCl₃) для получения **S.2** в виде бесцветного твердого вещества (0,122 г, 33%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 3,64 (дд, *J*=11,2, 4,5 Гц, 1H), 3,48 (дд, *J*=11,2, 6,5 Гц, 1H), 2,68-2,64 (м, 1H), 1,52-1,38 (м, 2H), 1,32-1,17 (м, 6H), 0,86 (т, *J*=7,1 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 129,0 (CH), 115,4 (C), 114,8 (C), 64,4 (CH₂), 59,2 (CH), 41,2 (CH₂), 33,1 (CH₂), 32,0 (CH₂), 26,8 (CH₂), 23,6 (CH₂), 14,4 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₄H₂₄N₅O⁺, (M+H)⁺, 278,1976, найдено 278,1974.

[0078] Пример Т. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]октан-1-ола (T.2).



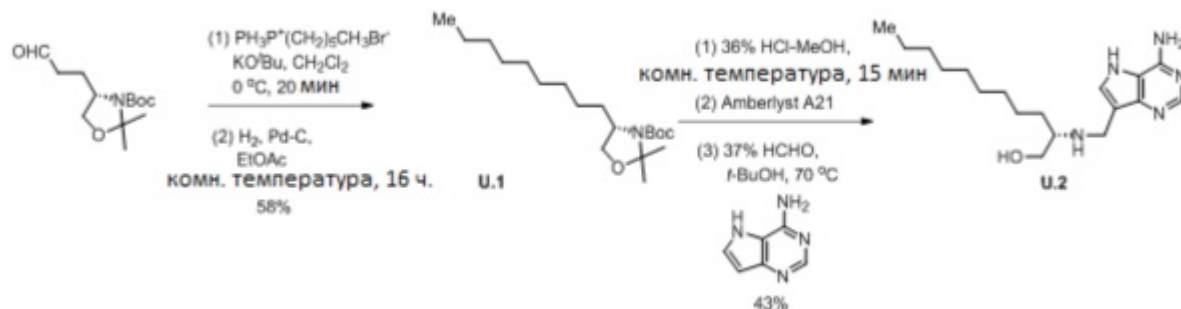
[0079] Трет-бутил(4S)-4-гексил-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (T.1). Трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-(3-окхпропил)-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат [Goswami, et al.¹⁵] (0,500 г, 1,94 ммоль, очищенный на силикагеле с градиентом 0-50% EtOAc в гексанах) и бромид *n*-пропилтрифенилфосфония (1,12 г, 2,91 ммоль, высушенный с помощью P₂O₅, затем выпаренный 2 раза из сухого толуола) растворяли в безводном CH₂Cl₂ (7 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор *трет*-бутоксид калия в THF (1,6 М, 1,8 мл, 2,90 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали смесь в течение 20 мин [способ аналогичен описываемому в Ksander, et al.¹⁷]. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-4% EtOAc в гексанах для получения продукта реакции Виттига в виде бесцветного маслянистого вещества (0,361 г, 66%). Последний продукт (0,360 г, 1,27 ммоль) и 10% Pd на угле (60 мг) смешивали в EtOAc (15 мл) в атмосфере водорода в течение 16 часов. Смесь фильтровали через Celite, затем выпаривали фильтрат и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в гексанах) для получения **T.1** в виде бесцветного маслянистого вещества (0,342 г, 94%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3,93-3,71 (м, 3H), 1,82-1,42 (м, 17H), 1,36-1,19 (м, 8H), 0,92-0,85 (м,

3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, CDCl_3 , центральная линия δ 77,0): δ 152,1, 151,9 (C), 93,5, 93,0 (C), 79,8, 79,3 (C), 67,1, 66,7 (CH_2), 57,8, 57,4 (CH), 33,6, 32,9 (CH_2), 31,8 (CH_2), 29,1 (CH_2), 28,5 (CH_3), 27,5, 26,7 (CH_3), 26,2 (CH_2), 24,6, 23,3 (CH_3), 22,5 (CH_2), 14,0 (CH_3). ESI-HRMS

вычислены для $\text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{NO}_3^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$, 286,2377, найдено 286,2375.

[0080] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]октан-1-ол (T.2). Соединение T.1 (0,320 г, 1,12 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 1 мл). Через 15 мин выпаривали растворитель до получения бесцветного твердого вещества, которое растворяли в смеси 4:1 MeOH- CHCl_3 (10 мл), нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью 4:1 MeOH- CHCl_3 . Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения желтого твердого вещества, которое растворяли в *трет*-бутаноле (4 мл), затем добавляли 9-дезааденин (0,150 г, 1,12 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,101 мл, 1,35 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7M NH_3/MeOH в CHCl_3) для получения T.2 в виде бесцветного твердого вещества (0,148 г, 45%). ^1H ЯМР (500 МГц, 1:1 $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$): δ 8,20 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,98 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,95 (д, $J=13,7$ Гц, 1H), 3,73 (дд, $J=11,4$, 4,0 Гц, 1H), 3,50 (дд, $J=11,4$, 6,6 Гц, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 1,54-1,39 (м, 2H), 1,34-1,22 (м, 8H), 0,88 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). ^{13}C ЯМР (125,7 МГц, 1:1 $\text{CD}_3\text{OD}-\text{CDCl}_3$, центральные линии δ 49,0 и δ 78,3): δ 151,2 (C), 150,2 (CH), 146,0 (C), 128,1 (CH), 115,0 (C), 114,2 (C), 63,6 (CH_2), 59,0 (CH), 40,7 (CH_2), 32,4 (CH_2), 31,6 (CH_2), 30,0 (CH_2), 26,7 (CH_2), 23,1 (CH_2), 14,3 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_5\text{NaO}^+$, $(\text{M}+\text{Na})^+$, 314,1952, найдено 314,1953.

[0081] Пример U. Синтез (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]ундекан-1-ола (U.2).



[0082] Трет-бутил (4S)-2,2-диметил-4-нонил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (U.1). Этап 1. Трифенилфосфин (3,70 г, 14,11 ммоль) и 1-бромгексан (2,97 мл, 21,16 ммоль) смешивали и нагревали с обратным холодильником в толуоле (10 мл) в течение 16 часов. Полученный бромид *n*-гексилтрифенилфосфония (3,30 г, 55%) отфильтровывали и сушили с помощью P_2O_5 , затем выпаривали 2 раза из сухого толуола.

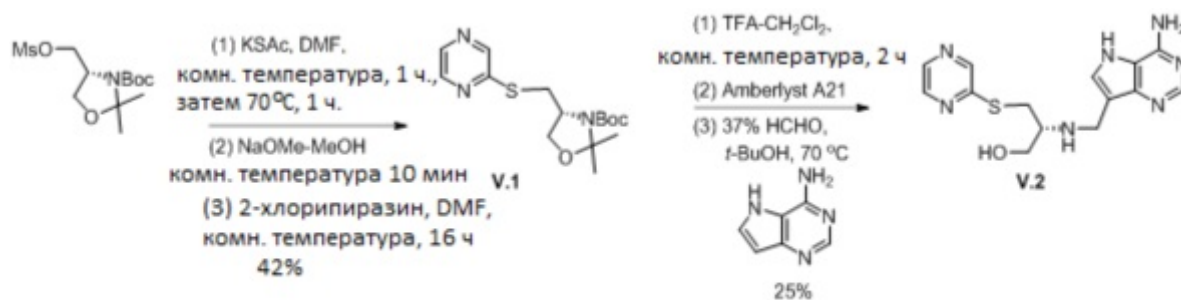
[0083] Этап 2. Соль фосфония из этапа 1 (1,30 г, 3,04 ммоль) и трет-бутил(4S)-2,2-диметил-4-(3-оксопропил)-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат [Goswami, et al.¹⁵] (0,500 г, 1,94 ммоль, очищенный на силикагеле с градиентом 0-50% EtOAc в гексанах) растворяли в CH_2Cl_2 (7 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор трет-бутоксид калия в THF (1,6 М, 1,9 мл,

3,00 ммоль) добавляли по каплям и перемешивали смесь в течение 20 мин. [способ аналогичен описываемому в Ksander, et al.¹⁷]. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в гексанах) для получения продукта реакции Виттига в виде бесцветного маслянистого вещества (0,370 г, 59%). Последний продукт (0,340 г, 1,04 ммоль) и 10% Pd на углеводе (60 мг) смешивали в EtOAc (15 мл) в атмосфере водорода в течение 16 часов. Смесь фильтровали через Celite и выпаривали фильтрат и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-5% EtOAc в гексанах) для получения U.1 в виде бесцветного маслянистого вещества (0,340 г, 99%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 3,93-3,70 (м, 3H), 1,82-1,42 (м, 17H), 1,35-1,82 (м, 14H), 0,88 (т, J=6,9 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃, центральная линия δ 77,0): δ 152,2, 151,9 (C), 93,6, 93,0 (C), 79,8, 79,3 (C), 67,1, 66,8 (CH₂), 57,8, 57,5 (CH), 33,6, 32,9 (CH₂), 31,9 (CH₂), 29,6, 29,5, 29,3 (4×CH₂), 28,5 (CH₃), 27,5, 26,8 (CH₃), 26,3 (CH₂), 24,6, 23,3 (CH₃), 22,6 (CH₂), 14,1 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₉H₃₇NNaO₃⁺, (M+Na)⁺, 350,2666, найдено 350,2663.

[0084] (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]ундекан-1-ол (U.2). Соединение U.1 (0,310 г, 0,947 ммоль) растворяли в MeOH (4 мл) и добавляли водный раствор соляной кислоты (36%, 1 мл). Через 15 мин выпаривали растворитель до получения бесцветного твердого вещества, которое растворяли в смеси 4:1 MeOH-CHCl₃, нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью 4:1 MeOH-CHCl₃. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения желтого маслянистого вещества, которое растворяли в трет-бутаноле (4 мл), затем добавляли 9-деазаадеин (0,127 г, 0,95 ммоль) и водный раствор формальдегида (37%, 0,085 мл, 1,10 ммоль) и перемешивали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7M NH₃/MeOH в CHCl₃) для получения U.2 в виде

бесцветного твердого вещества (0,135 г, 43%). ¹H ЯМР (500 МГц, 1:1 CD₃OD-CDCl₃): δ 8,20 (с, 1H), 7,40 (с, 1H), 3,96 (с, 1H), 3,73 (дд, J=11,4, 3,9 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=11,4, 6,6 Гц, 1H), 2,74-2,69 (м, 1H), 1,55-1,39 (м, 2H), 1,35-1,21 (м, 14H), 0,89 (т, J=7,0 Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, 1:1 CD₃OD-CDCl₃, центральные линии δ 49,0 и δ 78,3): δ 151,2 (C), 150,2 (CH), 146,0 (C), 128,1 (CH), 115,0 (C), 114,2 (C), 63,6 (CH₂), 59,0 (CH), 40,7 (CH₂), 32,5 (CH₂), 31,6 (CH₂), 30,4 (CH₂), 30,1 (2×CH₂), 29,9 (CH₂), 26,8 (CH₂), 23,2 (CH₂), 14,3 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₈H₃₂N₅O⁺, (M+H)⁺, 334,2602, найдено 334,2605.

[0085] Пример V. Синтез (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил]амино]-3-(пиразин-2-илсульфанил)пропан-1-ола (V.2).



[0086] Трет-бутил(4R)-2,2-диметил-4-[(пиразин-2-илсульфанил)метил]-1,3-оксазолидин-3-карбоксилат (V.1). Этап 1. Тиацетат калия (0,588 г, 5,05 ммоль)) и мезитат из этапа 1 получения К.1 (0,520 г, 1,68 ммоль,) смешивали в DMF (5 мл) при комнатной температуре в течение 16 часов, затем при 70°C в течение 1 часа. Добавляли воду (5 мл) и экстрагировали смесь с помощью Et₂O (100 мл). Экстракт промывали H₂O (4×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили, выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-30% EtOAc в гексанах) для получения трет-бутил(4R)-4-[(ацетилсульфанил)метил]-2,2-диметил-1,3-оксазолидин-3-карбоксилата в виде бесцветного маслянистого вещества (0,347 г, 71%)

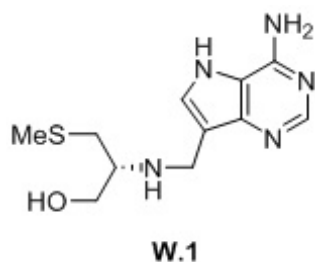
[0087] Этап 2. Метоксид натрия в растворе метанола (25%, 0,27 мл, 1,2 ммоль) добавляли в раствор тиацетата из этапа 1 (0,340 г, 1,17 ммоль) в MeOH (5 мл). Через 10 мин выпаривали растворитель и остаток растворяли в DMF (5 мл), затем добавляли 2-хлорпиразин (0,32 мл, 3,6 ммоль) и перемешивали смесь в течение 16 часов. Добавляли воду (5 мл), затем смесь экстрагировали с помощью Et₂O (100 мл). Экстракт промывали H₂O (4×5 мл), водным раствором солей (5 мл), сушили и выпаривали. Остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 0-30% EtOAc в гексанах) для получения V.1 в виде бесцветного маслянистого вещества (0,224 г, 59%). ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃): δ 8,55, 8,48 (2хш.с., 1H), 8,36, 8,33 (2хш.с., 1H), 8,22 (ш.с., 1H), 4,23, 4,14 (2хш.с., 1H), 4,06-3,93 (м, 2H), 3,76-3,63 (м, 1H), 3,37-3,27 (м, 0,5H), 3,17-3,07 (м, 0,5H), 1,67-1,59 (м, 3H), 1,53-1,45 (м, 12H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CDCl₃, центральная линия δ 77,0): δ 156,5, 156,1 (C), 152,2, 151,6 (C), 143,7, 143,6 (2хCH), 139,8, 139,7 (CH), 94,5, 93,9 (C), 80,5, 80,2 (C), 66,4, 66,3 (CH₂), 56,9, 56,5 (CH), 31,4, 31,0 (CH₂), 28,5 (CH₃), 27,5, 26,9 (CH₃), 24,4, 23,2 (CH₃). ESI-HRMS вычислены для C₁₅H₂₃N₃NaO₃S⁺ (M+Na)⁺, 348,1353, найдено 348,1350.

[0088] (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-(пиразин-2-илсульфанил)пропан-1-ол (V.2). Соединение V.1 (0,220 г, 0,68 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (8 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Через 2 часа выпаривали растворитель, остаток растворяли в MeOH (10 мл) и нейтрализовали с помощью смолы Amberlyst A21, затем пропускали через короткую колонку с той же смолой и элюировали с помощью MeOH. Фракции, содержащие продукт, выпаривали до получения желтой смолы, которую растворяли в трет-бутаноле (4 мл), затем добавляли водный раствор формальдегида (37%, 0,061 мл, 0,81 ммоль) и 9-дезааденин (0,091 г, 0,68 ммоль) и нагревали смесь при 70°C в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 10-15% 7M NH₃/MeOH в CHCl₃) для получения V.2 в виде бесцветного твердого вещества (0,055 г, 25%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD₃OD): δ 8,35 (д, J=

1,5 Гц, 1H), 8,28 (дд, J=2,6, 1,7 Гц, 1H), 8,14 (д, J=2,7 Гц, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,43 (с, 1H), 4,05 (д, J=13,9 Гц, 1H), 4,02 (д, J=13,8 Гц, 1H), 3,74 (дд, J=11,3, 4,9 Гц, 1H), 3,64 (дд, J=11,3, 5,5 Гц, 1H), 3,39-3,31 (м, 2H+остаточный дейтерированный растворитель), 3,01-2,97 (м, 1H).

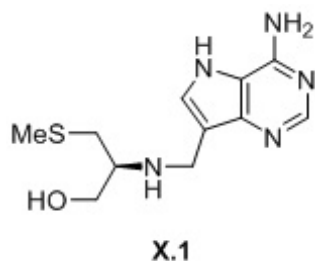
¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD₃OD, центральная линия δ 49,0): δ 158,2 (C), 152,0 (C), 150,8 (CH), 146,5 (C), 145,2 (CH), 144,6 (CH), 140,3 (CH), 129,0 (CH), 115,4 (C), 114,7 (C), 63,7 (CH₂), 58,4 (CH), 41,4 (CH₂), 31,6 (CH₂). ESI-HRMS вычислены для C₁₄H₁₈N₇OS⁺ (M+H)⁺, 332,1289, найдено 332,1287.

[0089] Пример W. (2R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-(метилсульфанил)пропан-1-ол (W.1).



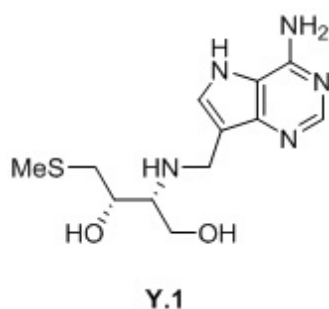
[0090] Получали, как описано в литературе [Clinch, et al.¹⁸].

[0091] Пример X. (2S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-3-(метилсульфанил)пропан-1-ол (X.1).



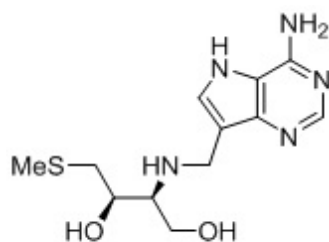
[0092] Получали, как описано в литературе [Clinch, et al.¹⁸].

[0093] Пример Y. (2R,3S)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-4-(метилсульфанил)бутан-1,3-диол (Y.1).



[0094] Получали, как описано в литературе [Clinch, et al.¹⁸].

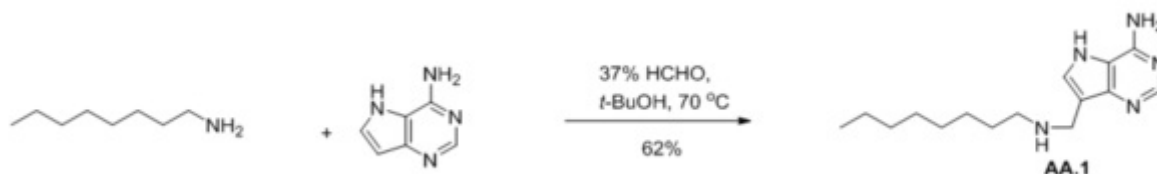
[0095] Пример Z. (2S,3R)-2-[(4-амино-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-7-ил)метил)амино]-4-(метилсульфанил)бутан-1,3-диол (Z.1).



Z.1

[0096] Получали, как описано в литературе [Clinch, et al.¹⁸].

[0097] Пример АА. Синтез 7-[(октиламино)метил]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (АА.1).



[0098] 7-[(Октиламино)метил]-5H-пирроло[3,2-d]пиримидин-4-амин (АА.1) Октан-1-амин (0,100 г, 0,77 ммоль), водный раствор формальдегида (37%, 0,076 мл, 1,01 ммоль) и 9-дезааденин (0,105 г, 0,78 ммоль) нагревали в трет-бутаноле (3 мл) при 70 °С в течение 16 часов. Для поглощения всех растворителей добавляли силикагель, затем выпаривали растворитель и остаток хроматографировали на силикагеле (градиент 5-15% 7 М

NH_3/MeOH в CHCl_3) для получения АА.1 в виде бесцветного твердого вещества (0,132 г, 62%). ¹H ЯМР (500 МГц, CD_3OD): δ 8,16 (с, 1H), 7,46 (с, 1H), 3,91 (с, 2H), 2,61 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,52 (пент, $J=7,4$ Гц, 2H), 1,34-1,21 (м, 10H), 0,88 (т, $J=7,1$ Гц, 3H). ¹³C ЯМР (125,7 МГц, CD_3OD , центральная линия δ 49,0): δ 152,1 (C), 150,8 (CH), 146,6 (C), 129,0 (CH), 115,4 (C), 114,5 (C), 49,9 (CH_2), 43,7 (CH_2), 33,0 (CH_2), 30,5 (CH_2), 30,4 (CH_2), 30,3 (CH_2), 28,4 (CH_2), 23,7 (CH_2), 14,4 (CH_3). ESI-HRMS вычислены для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_5^+$, $(\text{M}+\text{H})^+$, 276,2183, найдено 276,2181.

Результаты и обсуждение

[0099] Общеупотребительные антибиотики при инфекциях *H. pylori* включают амоксициллин, метронидазол и тетрациклин. Эффекты выбранных соединений против *H. pylori* сравнивали с общеупотребительными антибиотиками.

[00100] У большинства бактерий MTAN экспрессируется и катализирует гидролиз N-рибозильных связей 5'-метилтиоаденозина и S-аденозилгомоцистеина. Две реакции участвуют в бактериальном чувстве кворума, круговороте серы через синтез S-аденозилметионина и полиамина¹³; однако, большинство бактериальных MTAN не являются необходимыми для пролиферации бактерий, судя по условиям планктонного роста.

[00101] Посредством анализа бактериального генома прогнозируют, что HpMTAN-опосредованный путь биосинтеза менахинона является редким, но также присутствует в видах *Campylobacter*⁴. *Campylobacter jejuni* является основной причиной бактериального гастроэнтерита в мире¹¹.

[00102] У *H. pylori* быстро развивается устойчивость к лекарственным средствам, и в настоящее время приблизительно 30% инфекций *H. pylori* являются устойчивыми к

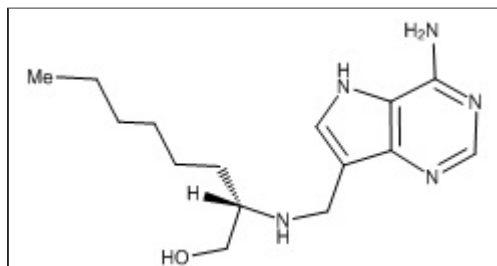
лекарственным средствам монотерапии первой линии¹². В результате в современном подходе общепринято используют терапию тремя средствами в случае инфекций *H. pylori*, и он включает два антибиотика с различными механизмами действия. Даже при терапии тремя средствами более 20% инфекций *H. pylori* не легко подвергнуть

эрадикации². Устойчивость в популяции *H. pylori*, несомненно, частично является результатом воздействия антибиотиков широкого спектра на *H. pylori* при лечении других бактериальных инфекций. Кроме того, в случае существующего подхода эрадикации *H. pylori* необходимо введение антибиотиков в течение двух недель или более и повышается развитие устойчивости, если лечение прерывается. В таблице 1 представлены константы диссоциации в отношении MTAN *H. pylori* и значения MIC₉₀ в отношении *H. pylori* в случае конкретных соединений по изобретению. Комбинации лекарственных средств с использованием этих соединений также могут быть направлены на решение существующих проблем устойчивости к антибиотикам.

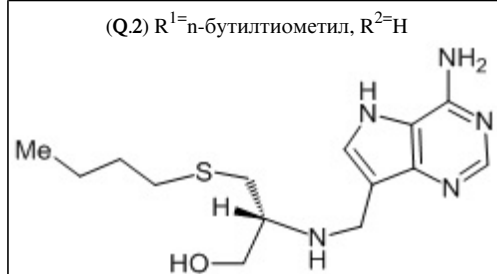
Таблица 1. Ациклические амины-ингибиторы MTAN *Helicobacter pylori* и их значения MIC₉₀ в отношении *H. pylori*.

	Ингибирование MTAN <i>H. pylori</i>		Ингибирование роста <i>H. pylori</i>
Номер соединения, R ¹ =, R ² =	K _i (нМ)	K _i * (нМ)	MIC ₉₀ (нг/мл)
(V.2) R ¹ =пиразин-2-илтиометил, R ² =H 	0,10 ± 0,01		8
(S.2) R ¹ =n-пентил, R ² =H 	0,10 ± 0,01		8
(T.2) R ¹ =n-гексил, R ² =H	0,030 ± 0,003		8

5

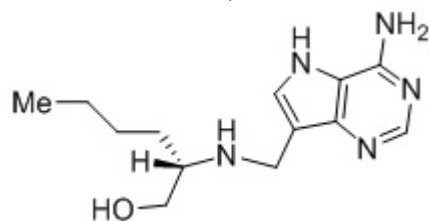


10

 $0,11 \pm 0,01$

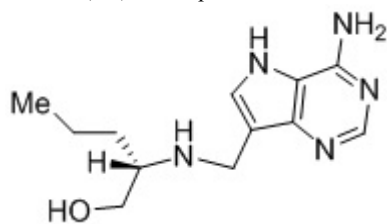
16

15

(E.1), $R^1 = \text{n-бутил}$, $R^2 = \text{H}$  $0,9 \pm 0,2$

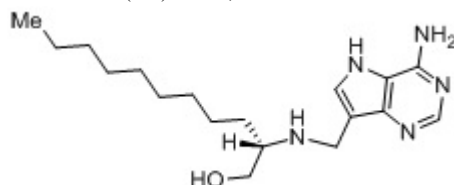
16

20

(D.1) $R^1 = \text{n-пропил}$, $R^2 = \text{H}$  $1,2 \pm 0,4$

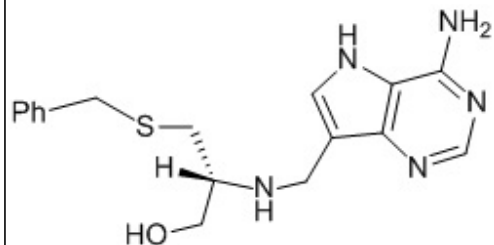
40

25

(U.2) $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{n-нонил}$  $0,12 \pm 0,01$

80

30

(L.3) $R^1 = \text{бензилтиометил}$, $R^2 = \text{H}$  $0,7 \pm 0,1$ $0,21 \pm 0,02$

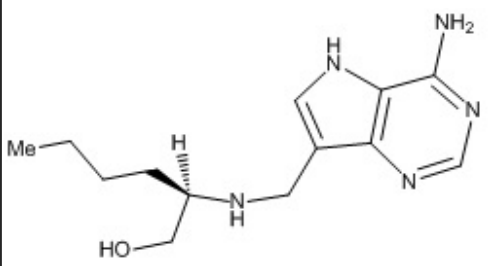
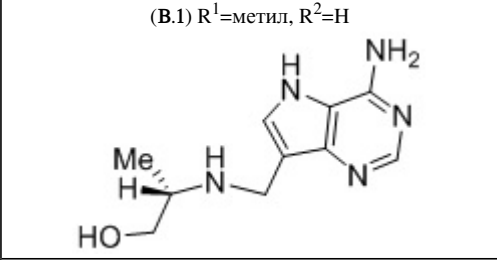
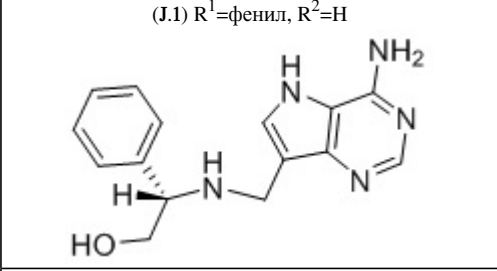
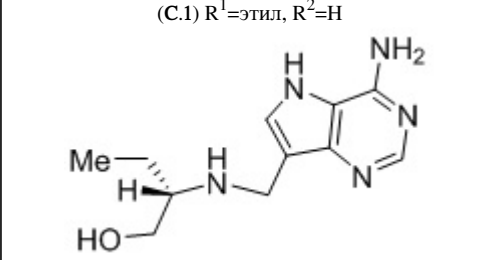
>80

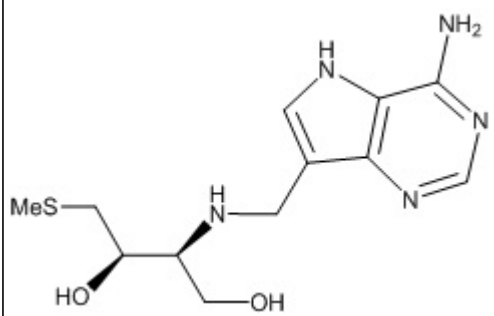
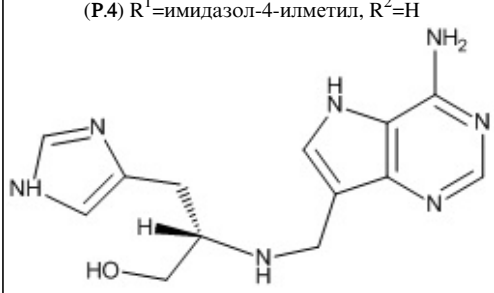
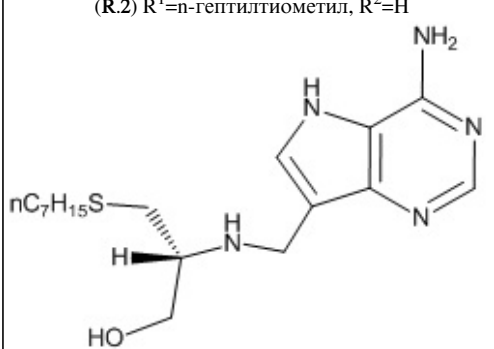
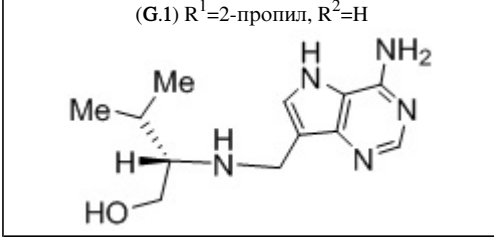
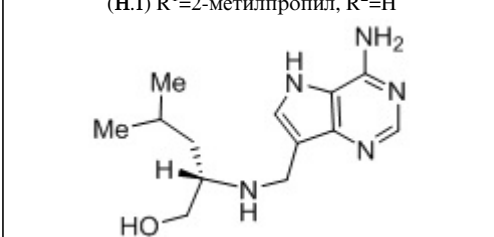
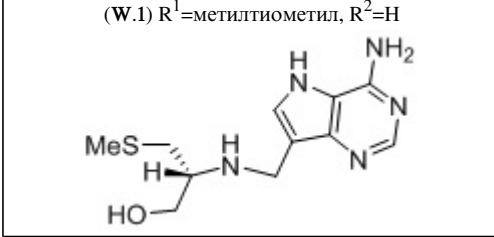
40

(F.1) $R^1 = \text{H}$, $R^2 = \text{n-бутил}$ $0,8 \pm 0,1$

>80

45

5			
10	(K.3) R ¹ =4-хлорфенилтиометил, R ² =H 	0,9 ± 0,1	>80
15	(Y.1) R ¹ =(S)-1-гидрокси-2-метилтиоэнт-1-ил, R ² =H (синтез в WO 08 030118)		
20		5 ± 2	>80
25	(B.1) R ¹ =метил, R ² =H		
30		13 ± 2	>80
35	(J.1) R ¹ =фенил, R ² =H		
		13 ± 2	>80
40	(C.1) R ¹ =этил, R ² =H		
45		>5	>80
	(Z.1) R ¹ =H, R ² =(R)-1-гидрокси-2-метилтиоэнт-1-ил (синтез в WO 08 030118)	>10	>80

5				
10	(P.4) R ¹ =имидазол-4-илметил, R ² =H			
15		>50		>80
20	(R.2) R ¹ =п-гептилтиометил, R ² =H			
25		0,05 ± 0,01		80
30	(G.1) R ¹ =2-пропил, R ² =H			
35		>5		>80
40	(H.1) R ¹ =2-метилпропил, R ² =H			
45		>5		>80
	(W.1) R ¹ =метилтиометил, R ² =H			
		>5		>80
	(X.1) R ¹ =H, R ² =метилтиометил	>5		>80

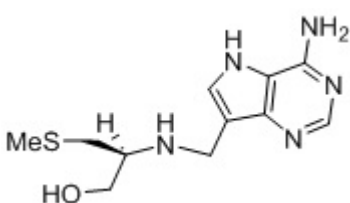
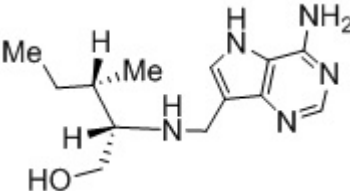
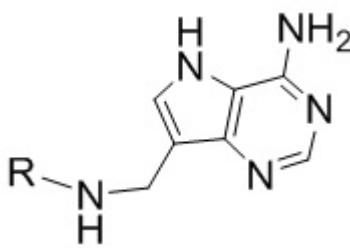
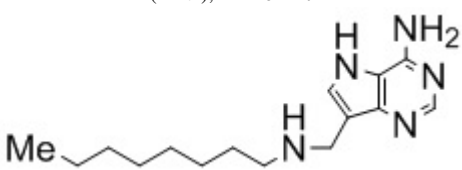
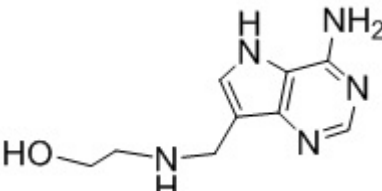
5				
10	(I.1) R ¹ =(S)-2-бутил, R ² =H 	>5		>80

Таблица 2. Другие ациклические амины-ингибиторы MTAN *Helicobacter pylori* и их значения MIC₉₀ в отношении *H. pylori*.

15				
20	 Номер соединения, R=	Ингибирование MTAN <i>H. pylori</i>		Ингибирование роста <i>H. pylori</i>
25	(AA.1), R=n-октил 	Ki (нМ)	Ki* (нМ)	MIC ₉₀ (нг/мл)
30	(A.1), R=2-гидроксиэтил 	0,2 ± 0,04		>80
35		>5		>80

ПРИМЕР 2

Активность соединения T.2 (гексил-SerMe-иммуцилина A) *in vitro*

[00103] Следующие эксперименты осуществляли в UNT Health Science Center (руководитель исследования: William J Weiss, Director of Pre-Clinical Services), Fort Worth, TX, USA.

[00104] (a) *Получение планшета с образцами.* Аликвоты 2-кратного серийного разведения гексил-SerMe-иммуцилина А (62,5-6,25 мкг/мл в DMSO, 0,02 мл) смешивали с отдельными объемами расплавленного агара МНПb по 2 мл и наливали в отдельные лунки в каждую лунку 12-луночного планшета, позволяли отстаиваться в течение 20-30 минут и сушили в боксе биологической безопасности в течение 10 минут перед инокуляцией.

[00105] (b) *Инокуляция.* Замороженный сток инокулята штаммов UNT020-1 (Sydney Strain SS1) и UNT189-1 (ATCC43504) *H. pylori* раздельно наносили полосами на агар

Columbia+5% крови овцы и микроаэрофильно инкубировали в течение 72 часов при 37°C. Затем культуры штаммов *H. pylori* на агаре собирали в 0,9% стерильный физиологический раствор и определяли оптическую плотность суспензии при 530 нм. Оптическую плотность каждой суспензии доводили до 1,5-2,0 посредством разведения в 0,9% стерильном физиологическом растворе. Суспензию UNT020-1 дополнительно разводили 2:5, а суспензию UNT189-1 - нет, и их использовали для инокуляции планшетов с агаром. Образцы суспензий (3 мкл) пятнами наносили в лунки с агаром МНПb в 12-луночном планшете. Подтверждали количество КОЕ/мл каждого посевного материала, получая 10-кратное серийное разведение каждого посевного материала в 0,9% стерильном физиологическом растворе и нанося пятнами 8 мкл каждого разведения на планшеты с агаром Columbia+5% крови овцы. После того, как пятнам давали высохнуть в течение 10 мин, планшеты помещали в микроаэрофильную камеру и инкубировали при 37°C в течение 72 часов.

[00106] *Результаты.* Определяли минимальные ингибиторные концентрации (MIC) гексил-SerMe-иммуциллина А в отношении изолятов *H. pylori* UNT020-1 (штамм Sydney SS1) и UNT189-1 (ATCC43504). Гексил-SerMe-иммуциллин А проявлял исключительную активность в отношении двух штаммов *H. pylori* с MIC 1,9 нг/мл в каждом случае.

Концентрация соединения T.2 (гексил-SerMe-иммуциллин А) в желудочной слизи мыши после однократной пероральной дозы 10 мг/кг

[00107] Следующие эксперименты осуществляли в UNT Health Science Center (руководитель исследования: William J Weiss, Director of Pre-Clinical Services), Fort Worth, TX, USA.

[00108] (a) *Пероральное введение мышам дозы 10 мг/кг гексил-SerMe-иммуциллина А:* Самкам мышей C57/BL6 с диапазоном возраста 5-6 недель и массой 18-22 граммов (Harlan Laboratories) вводили гексил-SerMe-иммуциллин А (0,4 мл раствора 0,5 мг/мл в воде для инъекций) посредством гаважа.

[00109] (b) *Забор слизи.* Мышей (3 мыши/временную точку) умерщвляли посредством ингаляции CO₂ через 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8, 12 и 24 часа, затем слой слизи соскребали с продольно рассеченного желудка с использованием предметного стекла, собирали и взвешивали.

[00110] (c) *Получение гомогенатов желудочной слизи:* Приблизительно 30 мг слизи мыши взвешивали в пробирке гомогенизатора емкостью 2 мл (предварительно наполненной 3,0 мм i.d. циркониевых бус) и смешивали с 0,2 мл буфера PBS. Это гомогенизировали в течение 3 мин при 4000 об./мин. в гомогенизаторе Beadbug D1030 (Benchmark Scientific).

[00111] (d) *Экстракция гомогенатов желудочной слизи.* Образцы гомогенатов слизи (50 мкл) и внутренний стандарт (см. ниже) в воде (10 мкл) обрабатывали трихлоруксусной кислотой (30% масс./об., 30 мкл), разводили водой (160 мкл), центрифугировали на центрифуге типа вортекс в течение 10 сек и обрабатывали ультразвуком в течение 10 мин, затем центрифугировали при 14500 об./мин. в течение 5 мин. Образец супернатанта (160 мкл) переносили в сосуды автосемплера. Внутренним стандартом являлся бутилтио-DADMe-иммуциллин-Н в концентрации 5,0 и 20,0 мкг/мл.

[00112] (f) *Анализ ВЭЖХ-MS-MS:* Аликвоты супернатанта (10 мкл) инъецировали для анализа с помощью системы ВЭЖХ Surveyor (Thermo), оборудованной колонкой ACE 3 C18 (50×3 мм, частицы 3 мкм), с элюцией с градиентом при 30°C с подвижной фазой 400 мкл/мин, состоящей из смесей 0,1% трифторуксусной кислоты в воде (А) и метаноле (В), следующим образом: 0-5 мин, А:В 9:1; 5-6,1 мин, А:В 1:9; 6,1-10 мин А:В 9:1. Гексил-SerMe-иммуциллин А элюировали в 4,41±0,003 мин. Детекция представляла

собой ESI MS/MS с использованием LCQ Deca (Thermo) в режиме положительного контроля селективных реакций (SRM) с использованием MS/MS с m/z 292,2 $\rightarrow$ 147,2 и вольтажа ионораспыления 4,5 кВ.

[00113] (г) *Результаты.* Результаты для гексил-SerMe-иммуциллина А в желудочной слизи после введения 10 мг/кг посредством гаважа у мышей представлены в таблице и на фигуре ниже. В желудочной слизи определяли высокий и пролонгированный уровень гексил-SerMe-иммуциллина А, при этом значение $C_{\max}$ составляло 65,5 мкг/г, суммарное воздействие $[AUC_{(0-\infty)}]$ составляло 78,6 мкг·ч/г, и конечное время полужизни составляло 2,72 ч.

Таблица 3. Концентрация гексил-SerMe-Иммуциллина А в желудочной слизи мыши относительно времени после введения однократной дозы 10 мг/кг РО.

Время (ч.)	Гексил-SerMe-иммуциллин А (мкг/г)					
	Животное-1	Животное-2	Животное-3	Среднее	SD	SEM
0,25	60,42	64,36	45,91	56,89	9,71	4,34
0,50	46,24	90,18	60,18	65,53	22,46	10,04
1,00	20,39	12,20	12,04	14,88	4,77	2,13
2,00	2,02	1,08	16,24	6,44	8,49	3,80
4,00	0,67*	3,74	0,91	1,77	1,71	0,76
8,00	0,65*	1,62	0,53*	0,93	0,60	0,27
12,0	0,96	0,95	0,33*	0,74	0,36	0,16
24,0	0,54*	0,39*	0,30*	0,41	0,12	0,06

* ниже LLOQ

ССЫЛКИ

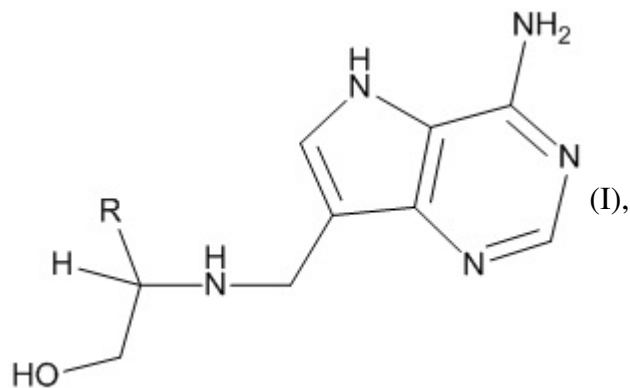
- Kuipers, E. J., Thijs, J.C. & Festen, H. P. *Aliment. Pharm. Therap.* 9 Suppl 2, 59-69 (1995).
- Malfertheiner, P. *et al. Lancet* 377, 905-913 (2011).
- Popp, J.L., Berliner, C. & Bentley, R. *Anal. Biochem.* 178, 306-310 (1989).
- Li, X., Apel, D., Gaynor, E. C. & Tanner, M. E. *J. Biol. Chem.* 286, 19392-19398 (2011).
- Dairi, T. *J. Antibiot.* 62, 347-352 (2009).
- Gutierrez, J.A. *et al. Nature Chem. Biol.* 5, 251-257 (2009).
- Longshaw, A.I., Adanitsch, F., Gutierrez, J.A., Evans, G.B., Tyler, P.C., Schramm, V.L. Design and Synthesis of Potent "Sulfur-Free" Transition State Analogue Inhibitors of 5'-Methylthioadenosine Nucleosidase and 5'-Methylthioadenosine Phosphorylase. *J. Med. Chem.* 53, 6730-6746 (2010).
- Singh, V. *et al.* Femtomolar transition state analogue inhibitors of 5'-methylthioadenosine/S-adenosylhomocysteine nucleosidase from *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.* 280, 18265-18273 (2005).
- Singh, V. & Schramm, V.L. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 2783-2795 (2007).
- Gutierrez, J. A. *et al.* Picomolar inhibitors as transition-state probes of 5'-methylthioadenosine nucleosidases. *ACS Chem. Biol.* 2, 725-734 (2007).
- Man, S.M. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 8, 669-685 (2011).
- Vakil, N. *Am. J. Gastro.* 104, 26-30 (2009).
- Dondoni, A.; Perrone, D.; *Org. Synth., Coll. Vol.* 10. 320 (2004); *Org. Synth.* 77, 64, (2000).
- Madrigal, B.; Puebla, P.; Caballero, E.; Peláez, R.; Grávalos, D. G.; Medarde, M. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* 334, 177-179 (2001).
- Goswami, K.; Paul, S.; Budge, S. T.; Sinha, S. *Tetrahedron* 68, 280-286 (2012).
- Paleček, J.; Kvíčala, J.; Paleta, O. *J. Fluorine Chem.* 113, 177-18 (2002).
- Ksander, G. M.; de Jesus, R.; Yuan, A.; Ghai, R. D.; Trapani, A; McMartin, C.; Bohacek, R. *J. Med. Chem.* 40. 495-505 (1997).

18. Clinch, K.; Evans, G. B.; Fröhlich, R. F. G.; Gulab, S. A.; Gutierrez, J. A.; Mason, J. M.; Schramm, V. L.; Tyler, P. C.; Woolhouse, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 20, 5181-5187 (2012).

19. Публикация международной патентной заявки PCT № WO 2008/030118, опубликованная 13 марта 2008 г.

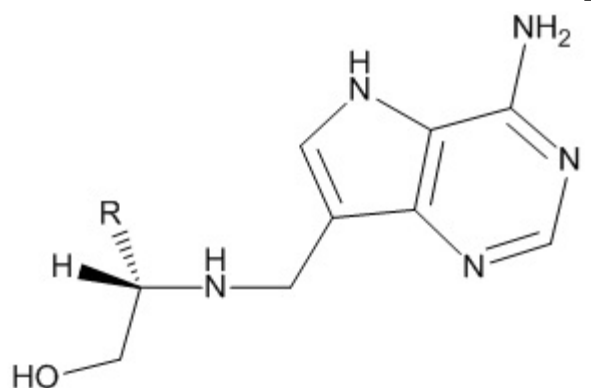
(57) Формула изобретения

1. Способ лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения формулы (I) в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где формула (I) представляет собой



где R представляет собой Q или CH_2SQ , где Q представляет собой C1-C9-алкил, арил, гетероарил, аралкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH- и/или NH_2 -групп, или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

2. Способ по п. 1, где соединение имеет формулу



3. Способ по п. 1 или 2, где R является Q.

4. Способ по п. 1 или 2, где R является CH_2SQ .

5. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой C1-C9-алкил.

6. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой C4-C7-циклоалкил.

7. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой арил.

8. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой гетероарил.

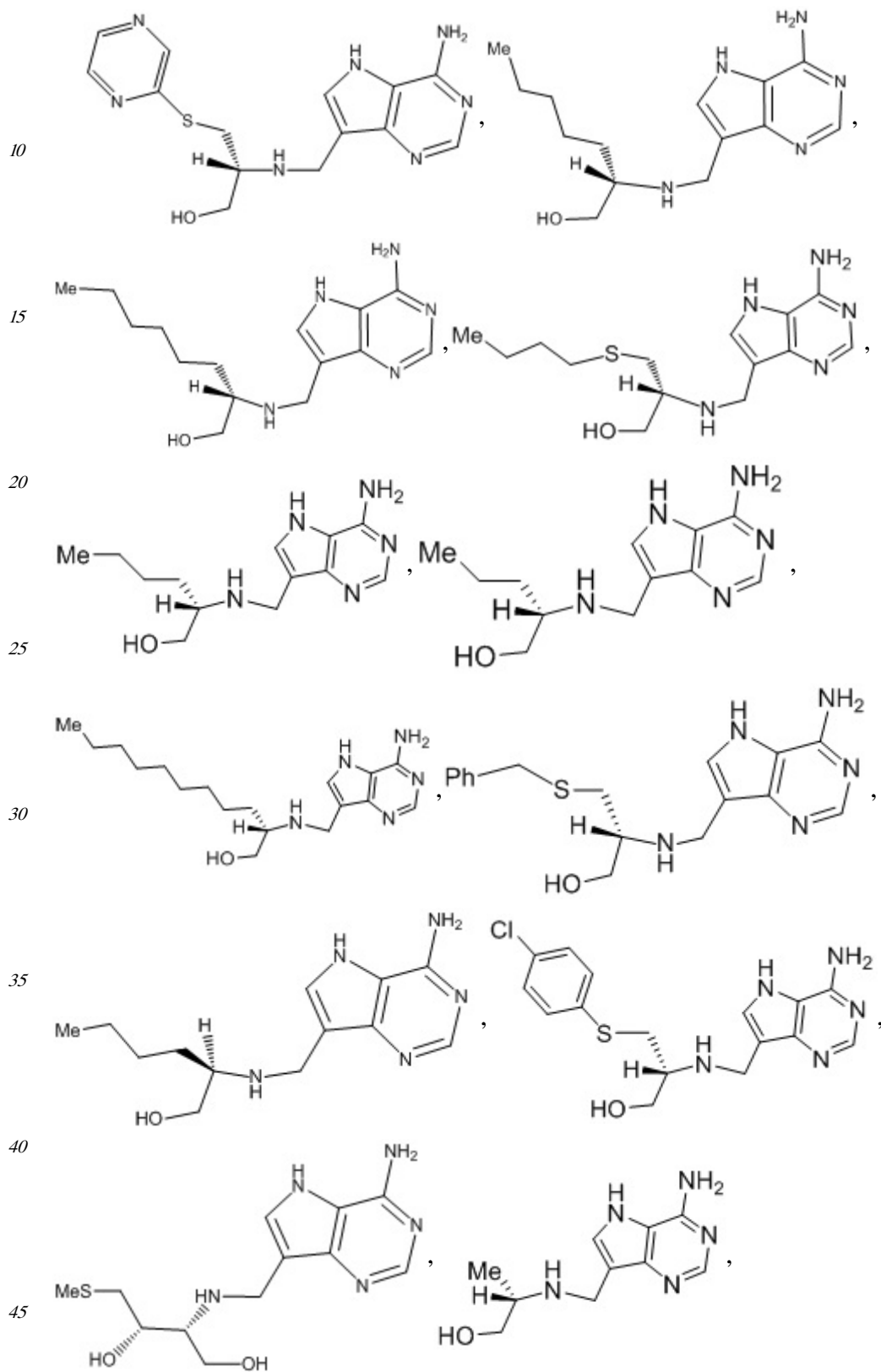
9. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой аралкил.

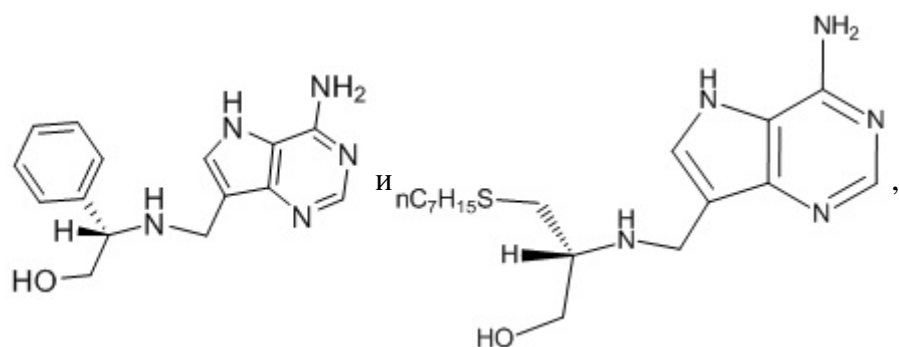
10. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой арил, гетероарил или аралкил, замещенный галогеном.

11. Способ по любому из пп. 1-4, где R представляет собой Q или CH_2SQ , где Q представляет собой линейный C2-C9-алкил, арил, гетероарил, аралкил или C4-C7-циклоалкил, и где Q является необязательно замещенным одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, OH- и/или NH_2 -групп.

12. Способ по п. 10 или 11, где галоген находится в орто-, мета- или пара-положении.
 13. Способ по любому из пп. 1-12, где галоген является Cl, F, Br или I.
 14. Способ по любому из пп. 1-4, где Q представляет собой линейный C3-C9-алкил или гетероарил.

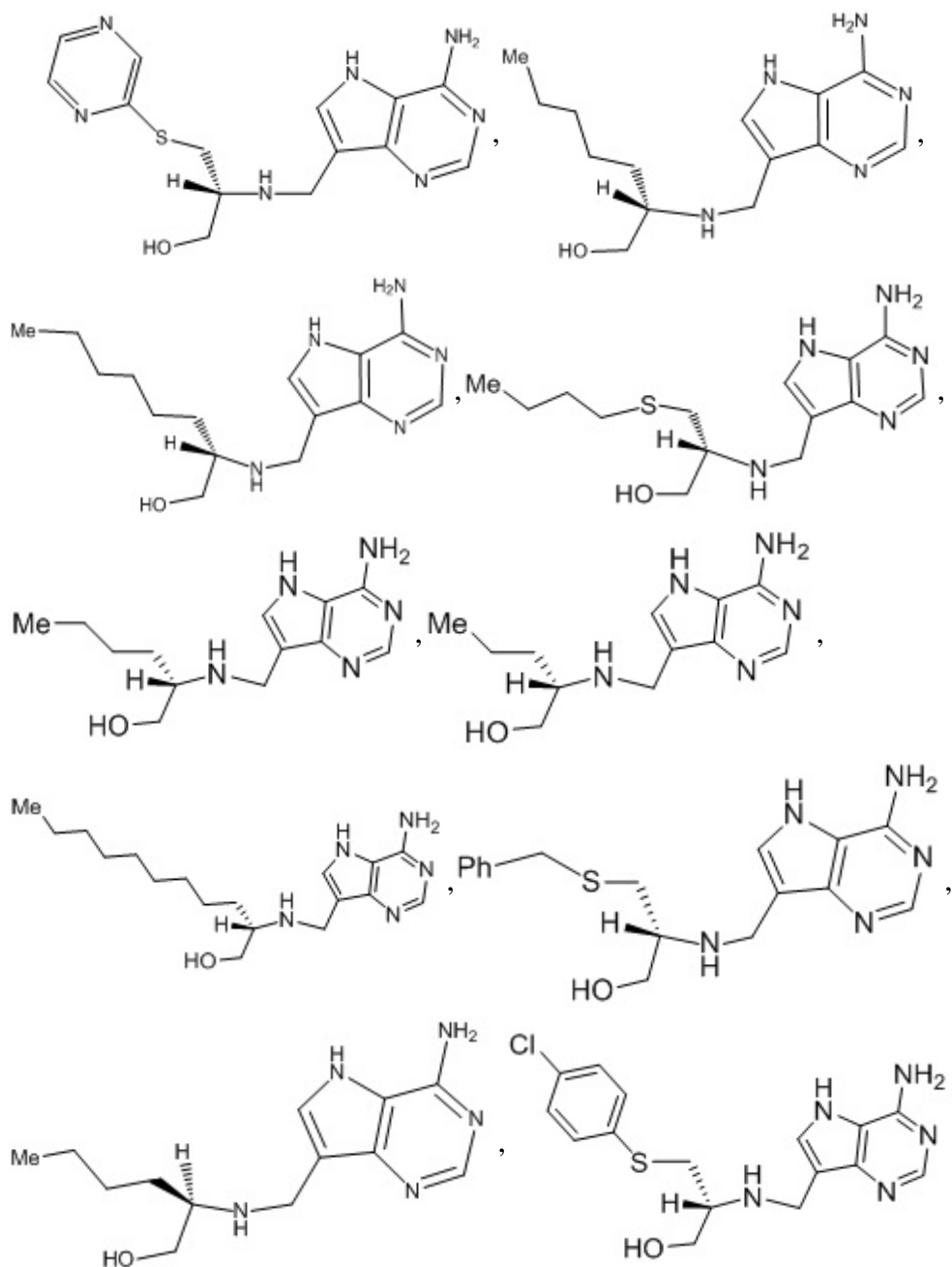
5 15. Способ по п. 1 или 2, где соединение выбрано из группы, состоящей из

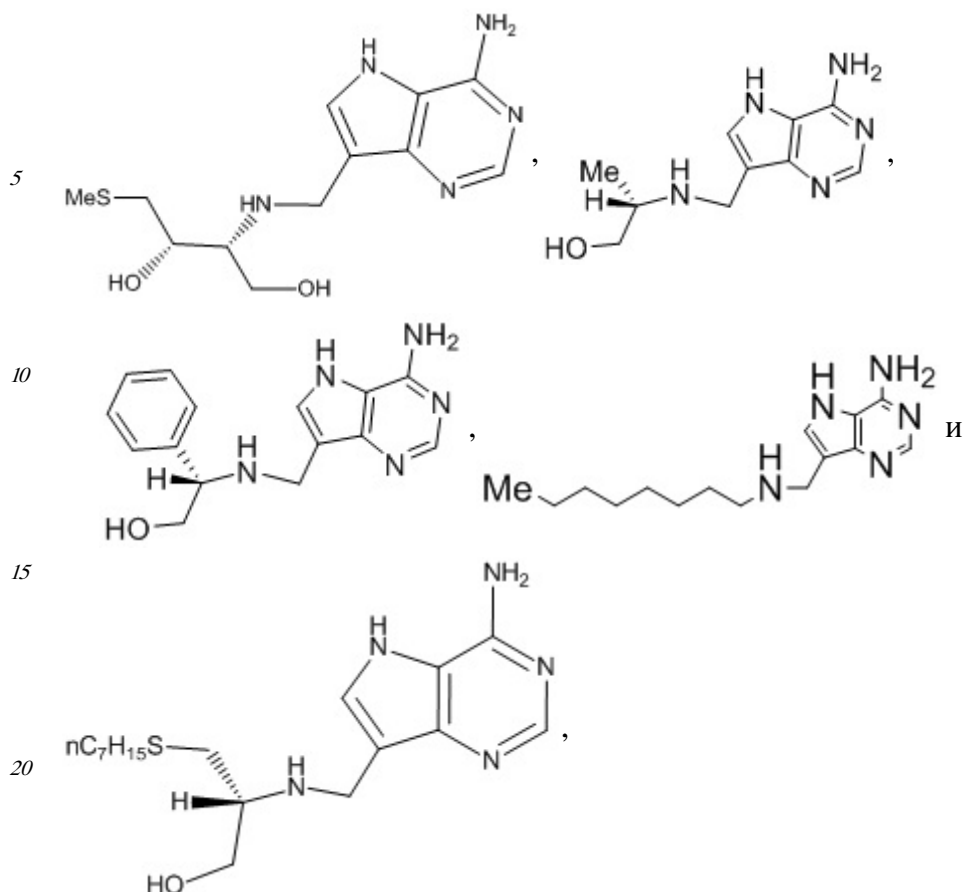




или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

16. Способ лечения инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) у индивидуума, включающий введение индивидууму соединения в количестве, эффективном для ингибирования роста *H. pylori*, где соединение выбрано из группы, состоящей из





или его фармацевтически приемлемой соли или сложного эфира.

17. Способ по любому из пп. 1-16, где соединение вводят в количестве, эффективном для ингибирования 5'-метилтиoadенозиннуклеозидазы (MTAN) *H. pylori*.

18. Способ по любому из пп. 1-17, где соединение ингибирует рост *H. pylori*, но не ингибирует рост одной или нескольких бактерий, выбранных из группы, состоящей из *E. coli*, *V. cholerae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. flexneri*, *S. enterica* и *P. aeruginosa*.

19. Способ по п. 18, где соединение не ингибирует рост всех из *E. coli*, *V. cholerae*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *S. flexneri*, *S. enterica* и *P. aeruginosa*.

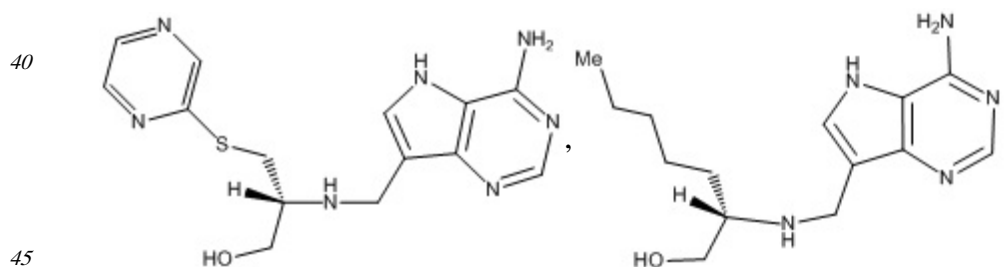
20. Способ по любому из пп. 1-19, где соединение является более эффективным в ингибировании роста *H. pylori*, чем амоксициллин, метронидазол или тетрациклин.

21. Способ по любому из пп. 1-20, где индивидуум имеет пептическую язву.

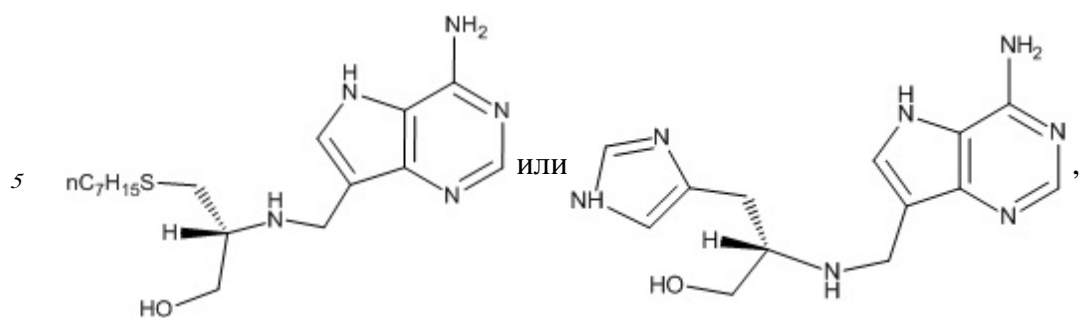
22. Способ по любому из пп. 1-21, где индивидуум имеет язву желудка или язву двенадцатиперстной кишки.

23. Способ по любому из пп. 1-22, где соединение вводят перорально.

24. Соединение, имеющее структуру







или его фармацевтически приемлемая соль или сложный эфир.

10 25. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 24 и фармацевтически приемлемый носитель.

15

20

25

30

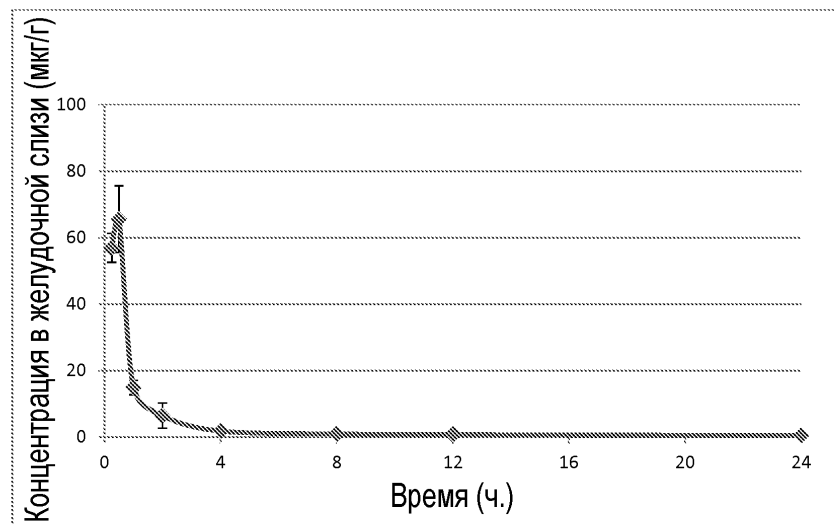
35

40

45

537370

1/1



ФИГ. 1