

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202292722 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.01.11(22) Дата подачи заявки
2021.04.16(51) Int. Cl. C07D 473/02 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) ПРОИЗВОДНОЕ ИМИДАЗОЛИДИНОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

(31) 202010302603.2; 202010679647.7;
202110360821.6

(32) 2020.04.17; 2020.07.15; 2021.04.02

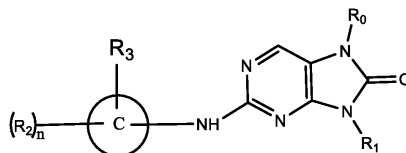
(33) CN

(86) PCT/CN2021/087912

(87) WO 2021/209055 2021.10.21

(71) Заявитель:
ЧЭНДУ БАЙЮЙ
ФАРМАСЬЮТИКАЛ КО., ЛТД. (CN)(72) Изобретатель:
Вэй Юнган, Сюй Сюэчжэнь, Чу
Хунчжу, Хэ Люйсюэ, Лэй Фэйцюань,
Янь Цзе, Хэ Ян, Ван Мэйвэй, Су
Гуйчжуань, Лю Бин, Сунь И (CN)(74) Представитель:
Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатьев
А.В., Билык А.В., Дмитриев А.В.,
Бучака С.М., Бельтюкова М.В. (RU)

(57) Изобретение относится к производному имидазолидинона и его применению в медицине и, в частности, относится к производному пиримидина, представленному общей формулой (I), или его стереоизомеру, сольвату, метаболиту, пролекарству, фармацевтически приемлемой соли либо сокристаллу, к содержащей его фармацевтической композиции, а также к применению соединения или композиции в соответствии с настоящей заявкой на изобретение в изготовлении лекарственных средств для лечения раковых заболеваний.



A1

202292722

202292722

A1

ПРОИЗВОДНОЕ ИМИДАЗОЛИДИНОНА И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ В МЕДИЦИНЕ

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к производным имидазолидинона, представленным общей формулой (I) или их стереоизомерам, сольватам, пролекарствам, метаболитам, фармацевтически приемлемым солям либо сокристаллам, содержащей их фармацевтической композиции и их применению в качестве ингибитора DNK-PK.

Предшествующий уровень техники

ДНК-зависимая протеинкиназа (DNAPK) представляет собой комплекс ферментов DNA-PK, состоящий из гетеродимера Ku70/Ku80 и ДНК-зависимой каталитической субъединицы протеинкиназы (DNA-PKcs). Этот ферментный комплекс требует наличия ДНК для того, чтобы быть активированным и выполнять соответствующие функции (George et al., 2019). Будучи серин/треониновой протеинкиназой DNA-PK является членом семейства PIKK (киназа, родственная фосфатидилинозитол 3-киназе), которое не только играет важную роль в репарации внутриклеточных двухцепочечных разрывов ДНК (DSB) и рекомбинации ДНК в клетке или реаранжировке ДНК антител (V(D)J-рекомбинация), но также участвует в хромосомной модификации, регуляции транскрипции, поддержании теломер и других физиологических процессах.

В нормальных физиологических процессах различные факторы могут вызывать DSB в ДНК. Например, DSB часто появляются как промежуточные продукты в процессе рекомбинации ДНК в соматических клетках, что является физиологическим процессом, очень важным для организации функциональной иммунной системы у всех позвоночных животных. Кроме того, одно- или двухцепочечные разрывы могут быть вызваны поврежденными основаниями, обнаруживаемыми в репликационных вилках во время репликации ДНК. ДНК также может образовывать DSB из-за атаки активных форм кислорода (ROS) во время нормального метаболизма (Cannan & Pederson, 2016). Кроме того, различные экзогенные факторы могут также приводить к DSB, такие как ионизирующее излучение (ИИ) и химиотерапевтические агенты (такие как ингибиторы топоизомеразы II) (George et al., 2019). Если DSB не восстанавливаются или неправильно

восстанавливаются, тогда возникают мутации и/или хромосомные aberrации, что в конечном итоге приведет к гибели клеток. Чтобы справиться с вредом, наносимым DSB, эукариотические клетки разработали множество механизмов для восстановления поврежденной ДНК для поддержания жизнеспособности клеток и стабильности генома. В эукариотических клетках наиболее важным способом репарации ДНК является нехомологичное соединение концов (NHEJ), которое напрямую воссоединяет разрушенные ДНК, не требует участия гомологичных фрагментов ДНК и может происходить на любой стадии клеточного цикла. NHEJ представляет собой динамический процесс, опосредованный DNA-PK, которая требует участия нескольких белков и сигнальных путей, которые в основном включает следующие процедуры: (1) гетеродимер Ku70/Ku80 распознает и связывается с нарушенными концами двухспиральных ДНК; (2) белки, такие как комплекс DNA-PKcs и XRCC4-DNA лигазы IV, рекрутируются по обоим концам разорванных двойных цепей ДНК; (3) DNA-PKcs аутофосфорилируется для активации собственной киназной активности; (4) DNA-PKcs действует в качестве клея для присоединения к обоим разрушенным концам ДНК для предупреждения деградации ДНК экзонуклеазой; (5) ДНК процессируется для удаления неспособных к лигированию концов или других форм повреждения в разрывах; и (6) комплекс XRCC4-DNA лигазы IV восстанавливает концы ДНК (в некоторых случаях ДНК-полимераза может потребоваться для синтеза новых концов до лигирования). Когда DNA-PKcs фосфорилируется, это может вызывать конформационные изменения белков и регулировать активность различных белков (таких как Artemis, Ku70, Ku80, ДНК-лигаза) во время NHEJ, что имеет решающее значение для процесса репарации ДНК. Поэтому фосфорилированные DNA-PKcs (pDNA-PKcs) часто используют в качестве маркера клеточных DSB.

Исследования продемонстрировали, что активность DNA-PK ассоциирована с возникновением и развитием различных опухолей. Например, при меланоме, DNA-PKcs может способствовать ангиогенезу и метастазу опухоли; при множественной миеломе экспрессия DNA-PKcs значительно увеличена; и в устойчивых к лучевой терапии опухолях щитовидной железы значительно увеличено содержание белка Ku (Ihara, Ashizawa, Shichijo, & Kudo, 2019). Поэтому комбинация ингибитора DNA-PK с противоопухолевой терапией, которая вызывает повреждение ДНК (такой как ИИ, химиотерапевтические агенты и т.д.) может улучшать эффективность. Применение ингибиторов DNA-PK может в определенной степени влиять на функцию репарации

ДНК нормальных клеток. Однако в нормальных клетках существует несколько комплементарных путей репарации ДНК, в то время как опухолевые клетки сталкиваются с сильным давлением репликации ДНК и не имеют эффективных средств репарации ДНК. Ингибирование активности DNA-PK в опухолевых клетках может усиливать уничтожающее действие других противоопухолевых препаратов против опухолевых клеток. Например, NU7441 может значительно повысить эффективность химиотерапевтических препаратов, которые вызывают повреждение ДНК против рака молочной железы и немелкоклеточного рака легкого, и также может улучшить чувствительность колоректального рака к ИР и химиотерапии.

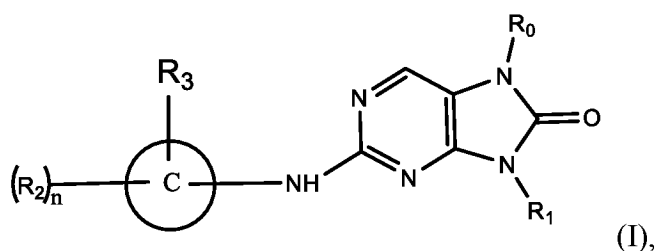
Благодаря многолетним исследованиям был обнаружен ряд ингибиторов DNA-PK. Первое соединение, для которого была обнаружена ингибирующая активность в отношении DNA-PK киназы был грибковый метаболит вортманнин с IC_{50} (средней ингибирующей концентрацией) (DNA-PK) приблизительно 15 нМ, который также играет важную роль в ацетилировании и фосфорилировании белка p53 (Sarkaria et al., 1998). Производное кверцетина LY294002, о котором сообщалось позже, также обладает ингибирующей активностью в отношении DNA-PK (Maira, Stauffer, Schnell, & Garcia-Echeverria, 2009). Впоследствии новое поколение ингибиторов DNA-PK, таких как NU7026 и NU7441 было разработано на основе структуры LY294002. Хотя было подтверждено, что эти соединения проявляют хорошее уничтожающее действие на опухолевые клетки, они имеют такие проблемы, как высокая токсичность и плохая избирательность, и, таким образом, не могут участвовать в клинических испытаниях (Maira et al., 2009). Также сообщалось о других ингибиторах DNA-PK, таких как низкомолекулярные соединения, включая OK1035, SU11752, PP121 и KU-0060648, но эти соединения также имеют недостатки, такие как низкая специфичность в отношении DNA-PK (George et al., 2019). Поэтому все еще существует необходимость в разработке ингибиторов DNA-PK, обладающих высокой активностью, высокой специфичностью и низкой токсичностью, которые лучше удовлетворяют клиническим требованиям.

Краткое изложение сущности изобретения

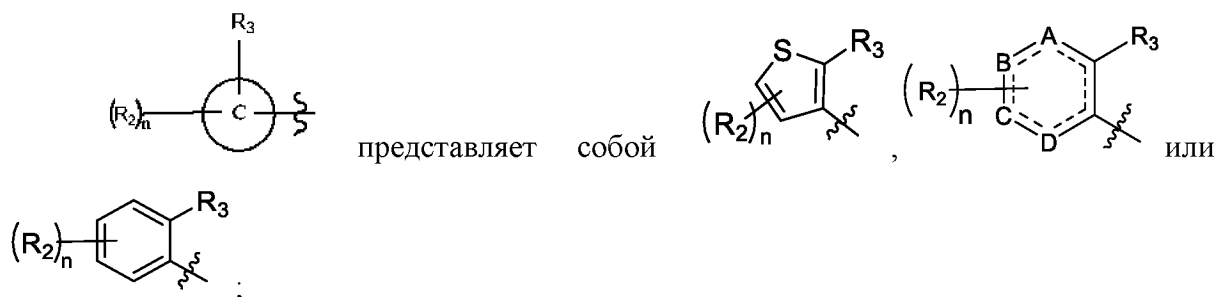
В одном или более чем одном воплощении описания настоящего изобретения предложены новые производные имидазолидинона или стереоизомеры, сольваты, метаболиты, фармацевтически приемлемые соли, сокристаллы или их пролекарства, содержащая их фармацевтическая композиция и их применение в качестве ингибитора DNK-PK.

Соединения в соответствии с одним или более чем одним воплощением настоящей заявки обладают высокой ингибирующей активностью и высокой избирательностью в отношении DNA-РК и могут быть использованы в качестве сенситизатора для химиотерапии и лучевой терапии для предупреждения и/или лечения рака, улучшения терапевтической эффективности и уменьшения токсических и побочных действий.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



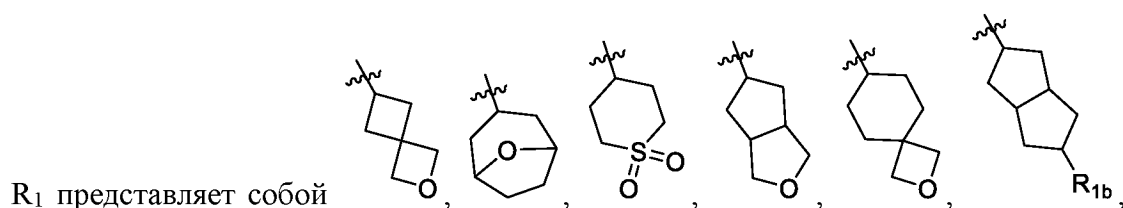
где

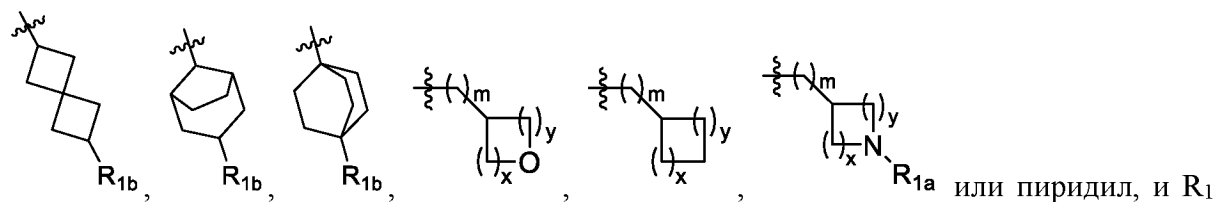


== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из A, B, C и D в независимо представляет собой C или N, и по меньшей мере один из A, B, C и D представляет собой N;

R₀ представляет собой H, C₁-алкил или циклопропил, где указанный C₁-алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;





возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксид, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

R_{1a} представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксидом C₁₋₆алкил;

R₂ представляет собой H, циано, =O, карбоксил, -C(=O)NR_{2a}R_{2b}, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкил, галоген, -S(=O)₂R_{2a} или -C(=O)OC₁₋₆алкил; где указанный C₁₋₆алкил, указанный -C(=O)OC₁₋₆алкил или указанный C₁₋₆алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D, галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила, OH и галогена;

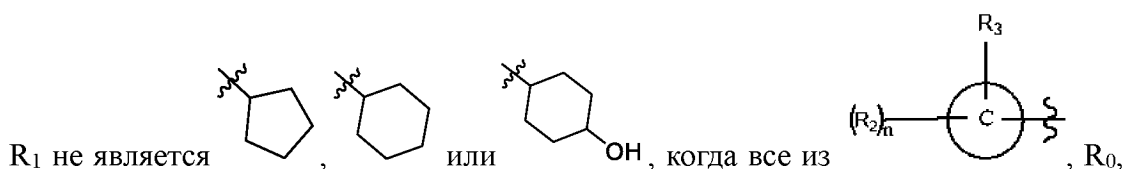
R₃ представляет собой галоген или C₁₋₆алкил, где указанный C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m равен 0 или 1;

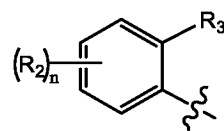
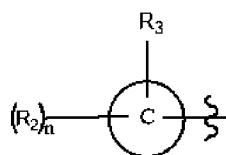
n равен 0, 1 или 2;

каждый из x и y независимо равен 1, 2, или 3;

при условии, что

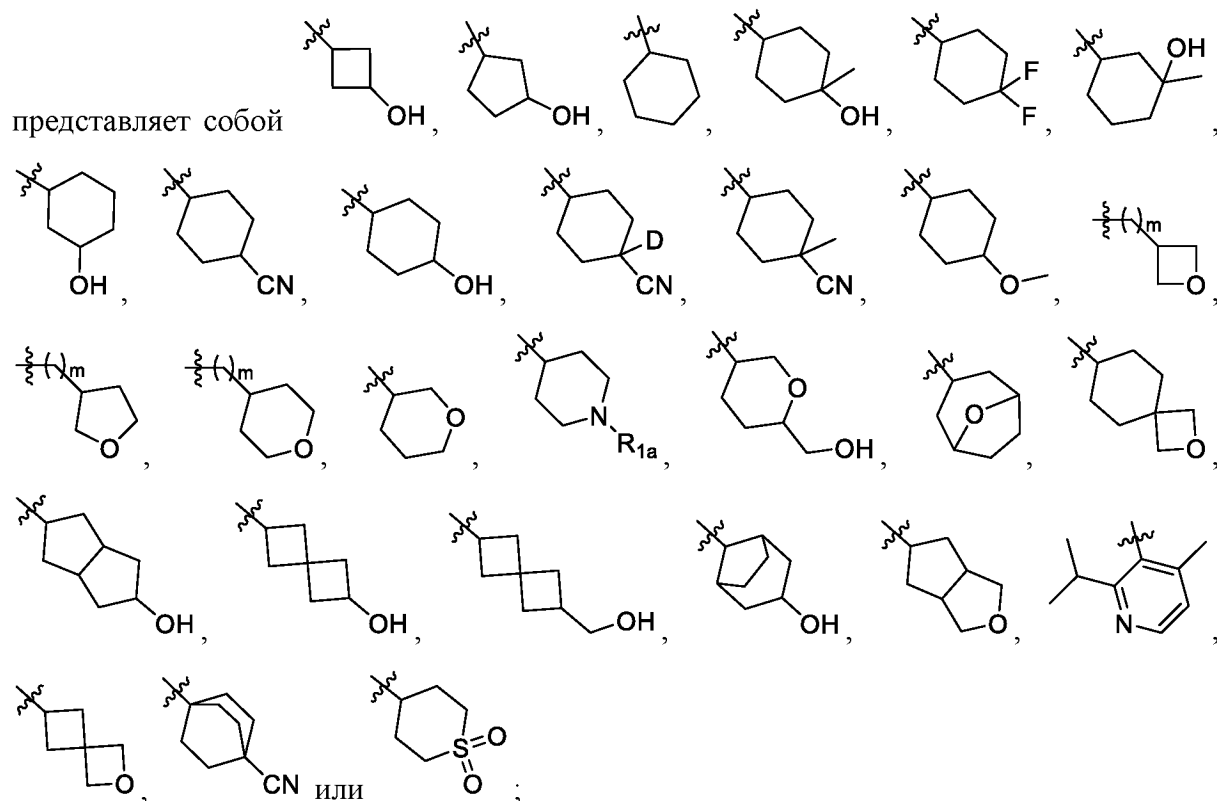


R₂ и R₃ удовлетворяют следующему условию:



представляет собой , n равен 1, R_0 представляет собой H или метил, R_2 представляет собой метокси или $-S(=O)_2Me$ и R_3 представляет собой метил.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения R_1



R_{1a} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R_2 представляет собой H, циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галоген, $-S(=O)_2R_{2a}$ или $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил; где указанный $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил или указанный C_{1-6} алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

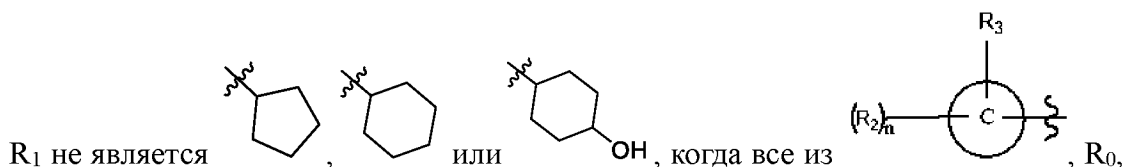
альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклильная группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

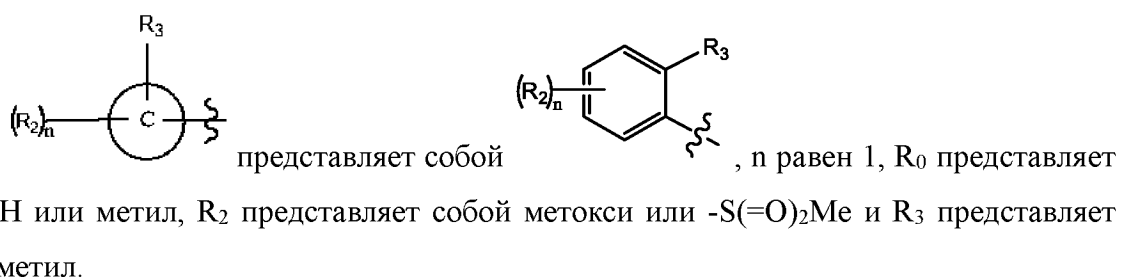
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

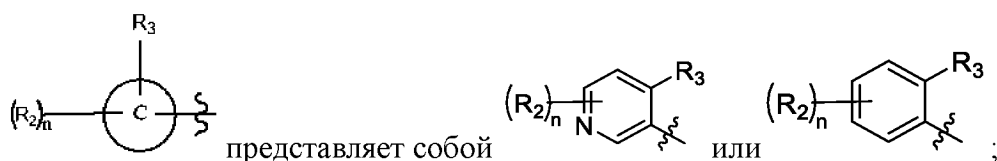
при условии, что



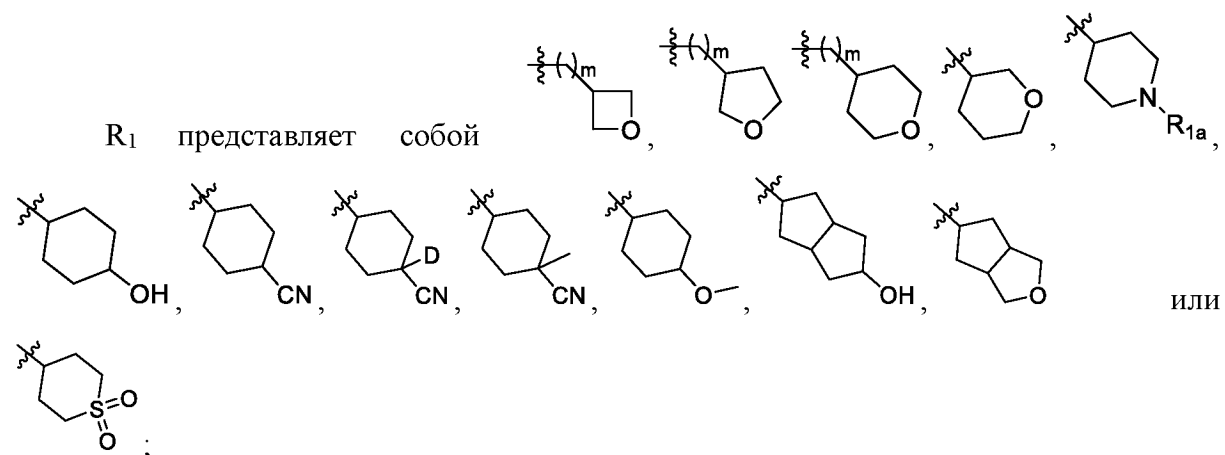
R_2 и R_3 удовлетворяют следующему условию:



В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения



R_0 представляет собой H, C_{1-4} алкил или циклопропил, где C_{1-4} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_{1a} представляет собой H, C_{1-6} алкил или $-C(=O)C_{1-6}$ алкил;

R_2 представляет собой H, циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галоген, $-S(=O)_2R_{2a}$ или $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил; где указанный $-C(=O)O$ алкил или указанный C_{1-6} алкокси

возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или 3-5-членный циклоалкил, где C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

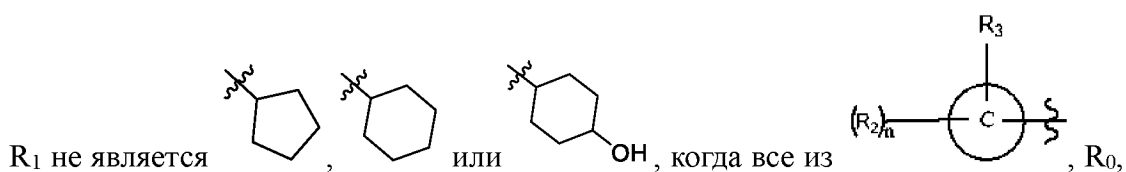
альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} -алкил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

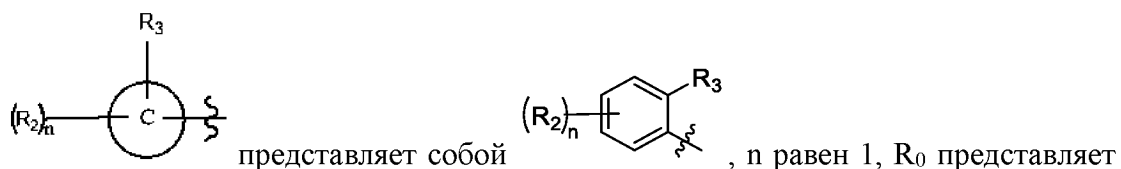
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

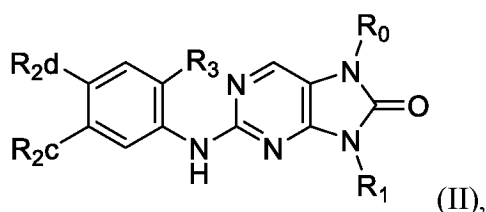
при условии, что



R_2 , и R_3 удовлетворяют следующему условию:

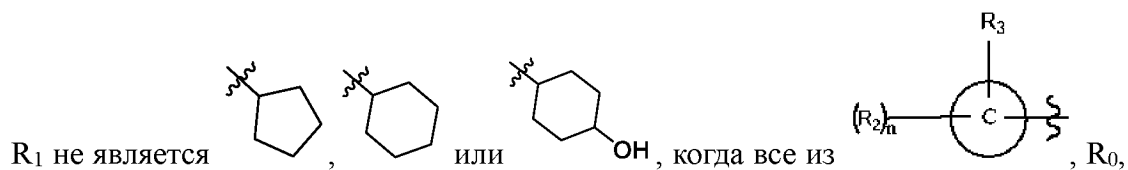


В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение общей формулы (II):

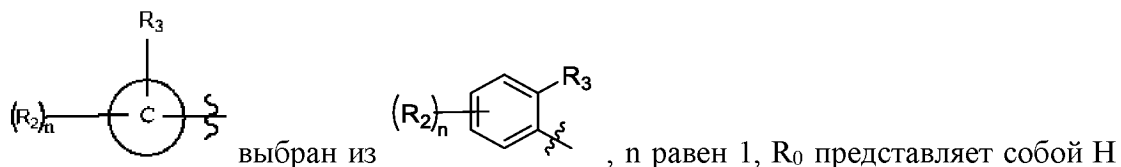


где

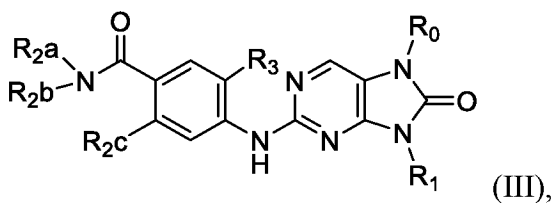
R_0 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем,



R_2 и R_3 удовлетворяют следующему условию:

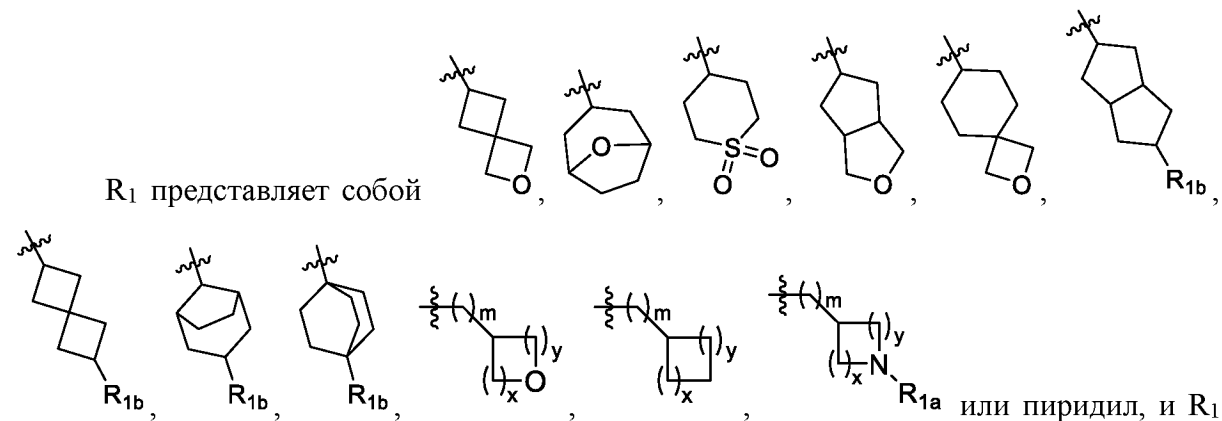


В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению представляет собой соединение общей формулы (III):



где

R_0 представляет собой H, C_{1-6} алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксилем C_{1-6} алкил;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из D и галогена;

альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют

5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C₁₋₆-алкила, OH и галогена;

R_{2c} представляет собой H, циано, галоген или C₁₋₆-алкокси, где указанный C₁₋₆-алкокси возможно замещен одним или более чем одним D;

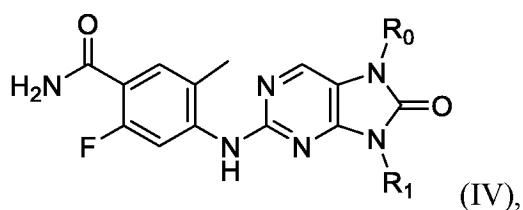
R₃ представляет собой галоген или C₁₋₆-алкил, где указанный C₁₋₆-алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2;

каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (IV) или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,

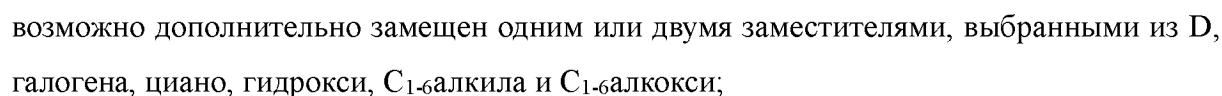


где

R₀ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или циклопропил, где указанный C₁₋₆-алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия; и

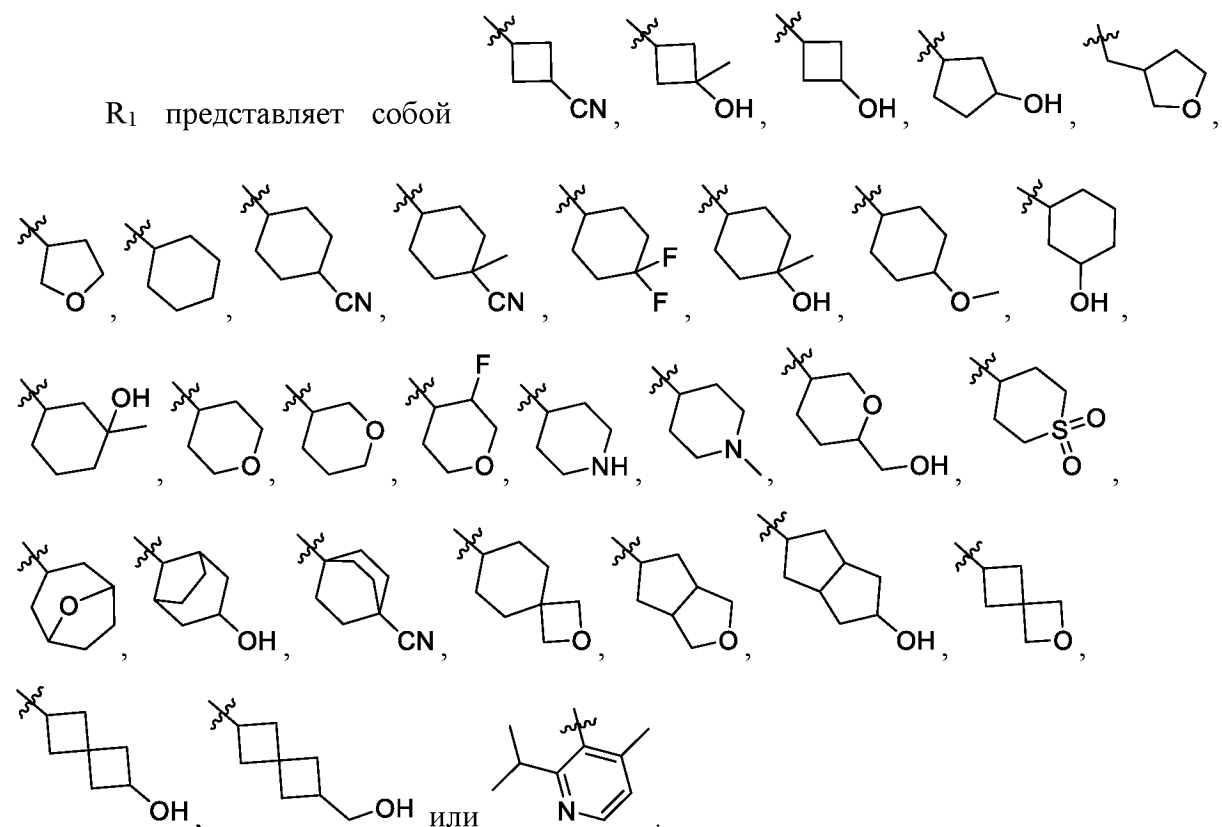
R₁ представляет собой -(CH)_m- 4-7-членный карбоциклил, -(CH)_m- 4-7-членный гетероциклил, -(CH)_m- 8-12-членное связанное мостиковой связью кольцо или -(CH)_m- 7-12 членную спирогруппу, где указанный -(CH)_m- 4-7-членный карбоциклил, указанный -(CH)_m-4-7-членный гетероциклил, указанное -(CH)_m-8-12-членное связанное мостиковой связью кольцо или указанная -(CH)_m-7-12 членная спирогруппа возможно дополнительно замещены одним или более чем одним заместителем, выбранным из гидрокси, циано, галогена, =O, C₁₋₆-алкила, C₁₋₆-алкокси и замещенного гидроксилем C₁₋₆-алкила.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения R₀ представляет собой H, C₁₋₆-алкил или циклопропил, где указанный C₁₋₆-алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из

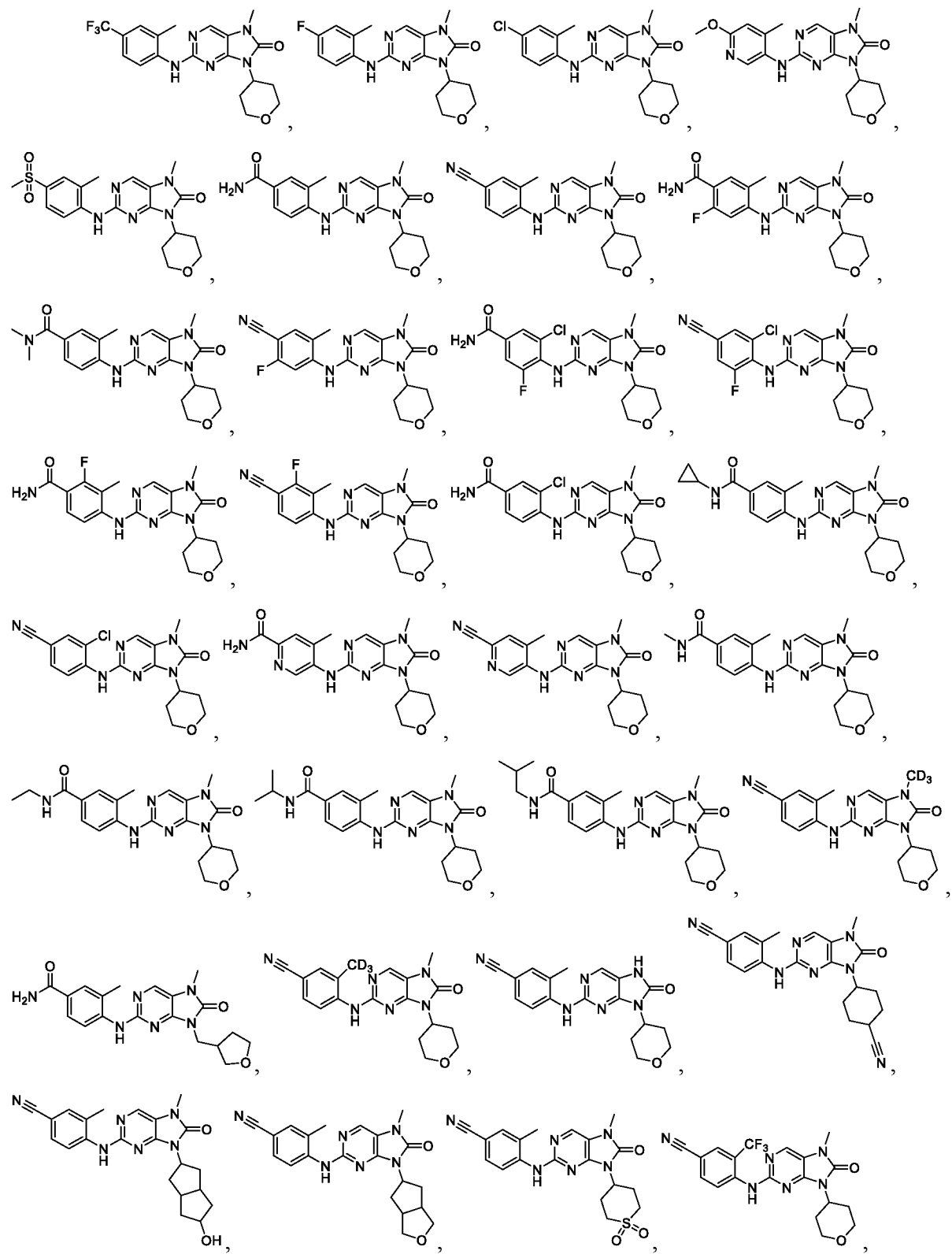


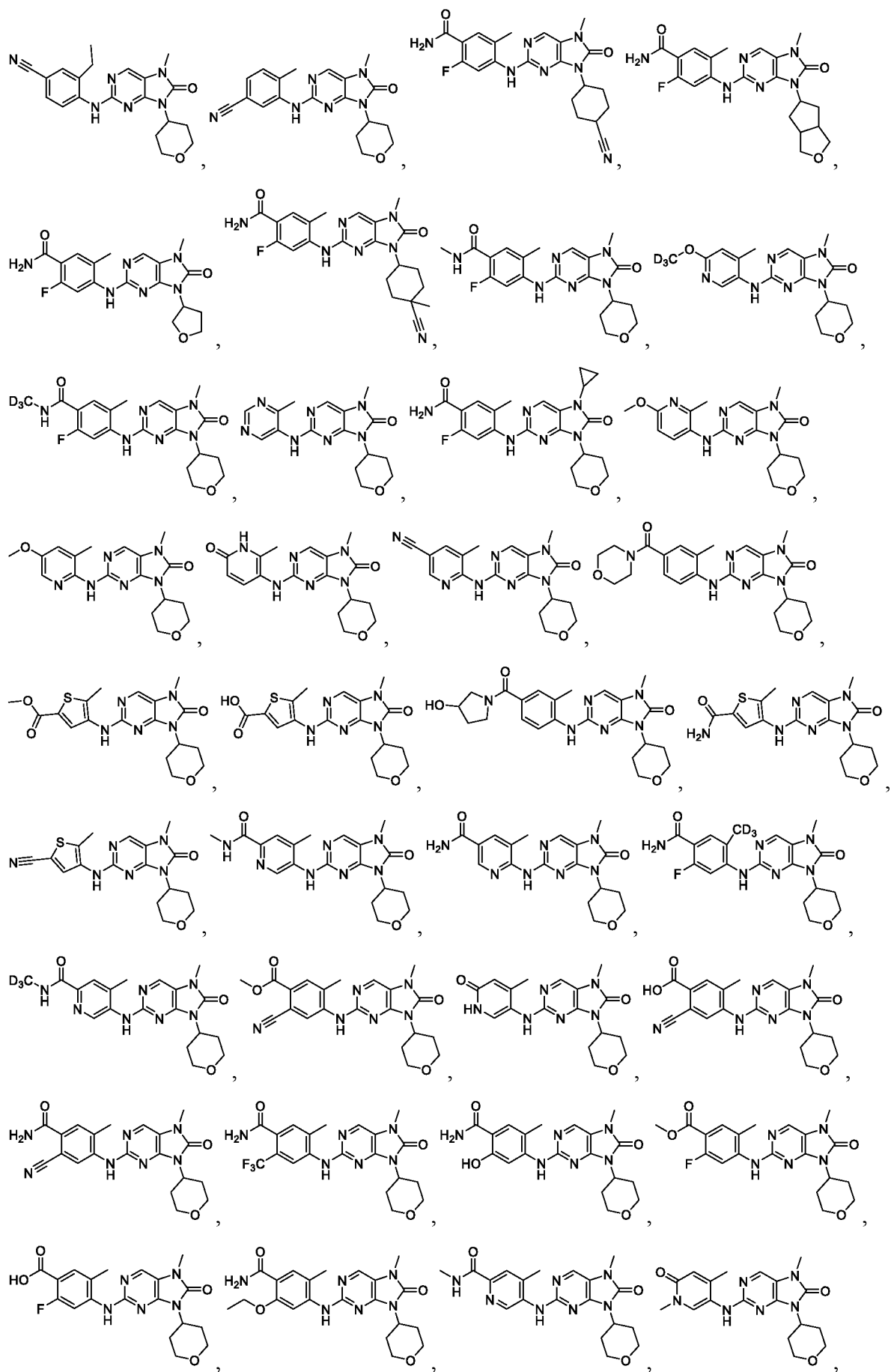
каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3.

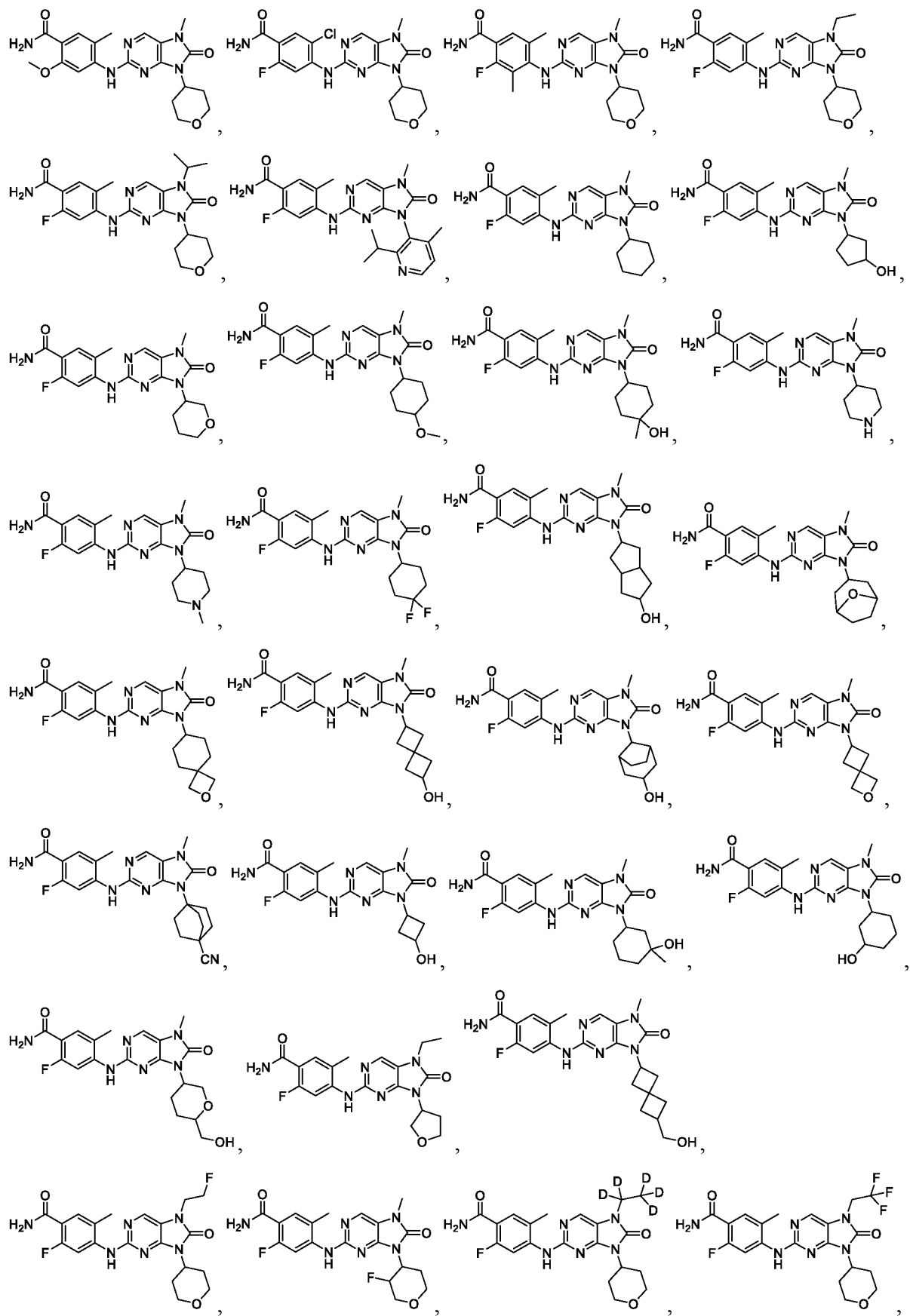
В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения R₀ представляет собой C₁₋₄алкил, где C₁₋₄алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия; и

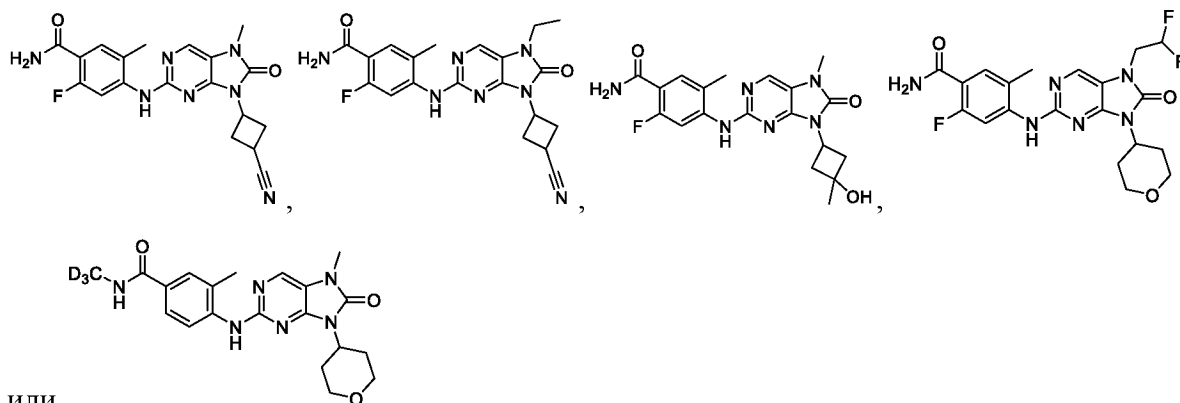


В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению представляет собой









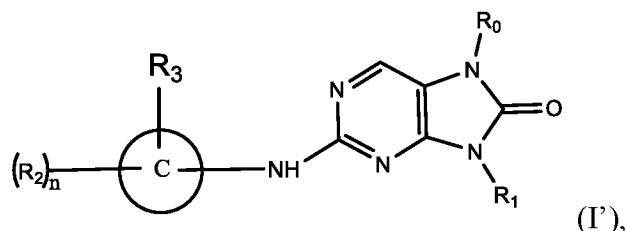
В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, содержащая:

- (1) соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или пролекарство,
- (2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент; и
- (3) фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении лекарственного средства для лечения рака.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения лекарственное средство для лечения рака представляет собой ингибитор DNA-PK.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I') или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,

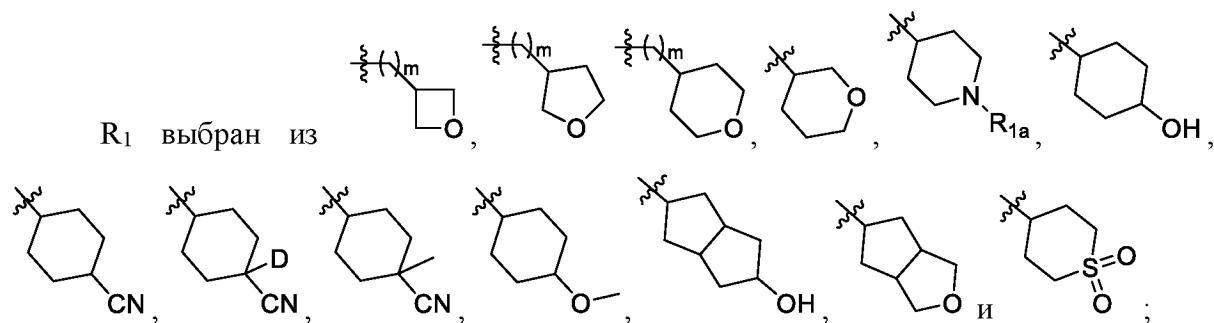


где

C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа может содержать 1-3 гетероатома, выбранные из N;

R₀ выбран из H, C₁-алкила и циклопропила, где указанный алкил возможно

дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_{1a} выбран из H, C_{1-6} алкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкила;

R_2 выбран из циано, карбоксила, $-NR_{2a}R_{2b}$, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; где указанный алкил или указанный алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C_{1-6} алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, OH и галогена;

R_3 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

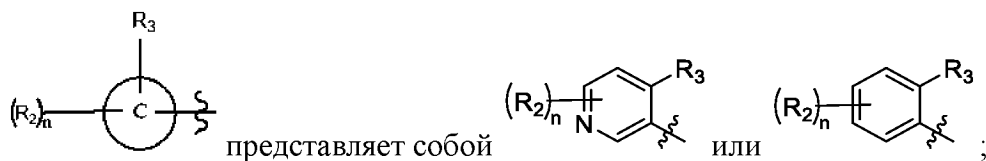
выбран из 0 и 1; и

n выбран из 0, 1 и 2;

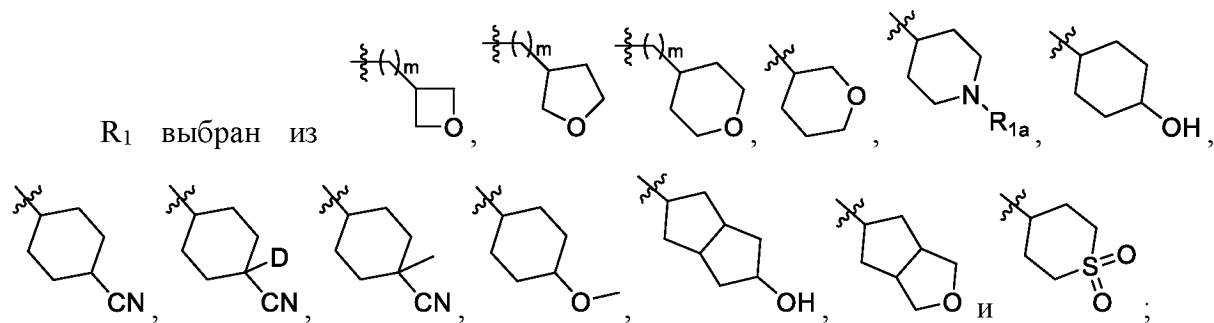
при условии, что

R_1 не является или , когда C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы и R_0 представляет собой H.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения



R_0 выбран из H, C_{1-4} алкила и циклопропила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_{1a} выбран из H, C_{1-6} алкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкила;

R_2 выбран из циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; где указанный алкил или указанный алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C_{1-6} алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

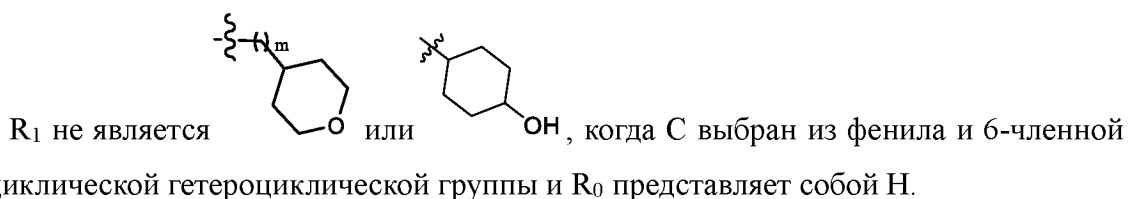
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

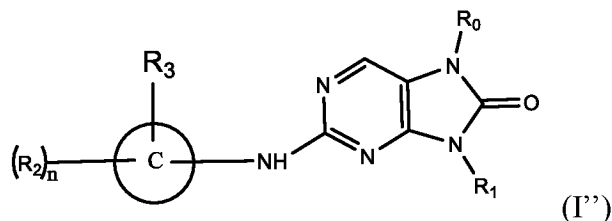
m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что



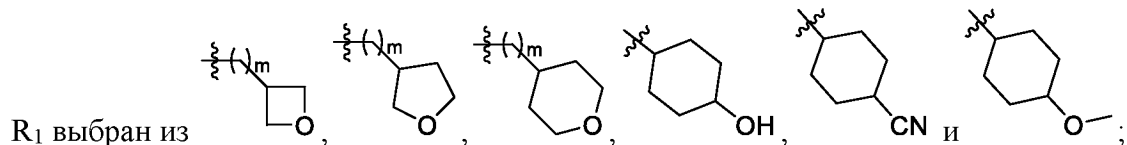
В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I'') или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



где

C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа может содержать 1-3 гетероатома, выбранные из N;

R₀ выбран из H и C₁₋₆алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R₂ выбран из циано, карбоксила, -NR_{2a}R_{2b}, -C(=O)NR_{2a}R_{2b}, C₁₋₆алкокси, C₁₋₆алкила, галогена, -S(=O)₂R_{2a} и -C(=O)OC₁₋₆алкила; где указанный алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C₁₋₆алкила или 3-5-членного циклоалкила, где указанный C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

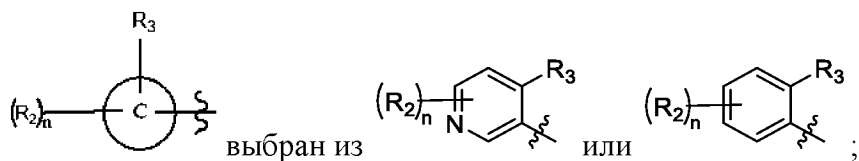
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать 1-3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила и галогена;

R₃ выбран из галогена и C₁₋₆алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

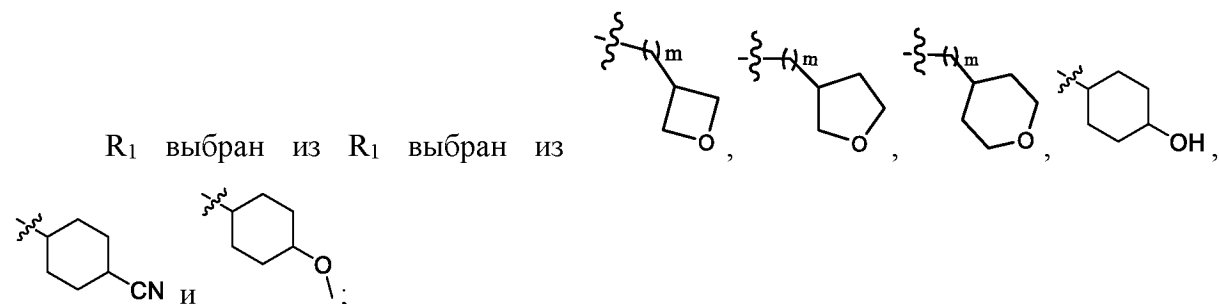
m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 1 и 2.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения



R_0 выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_2 выбран из циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} -алкокси, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкила; где указанный алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C_{1-6} -алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

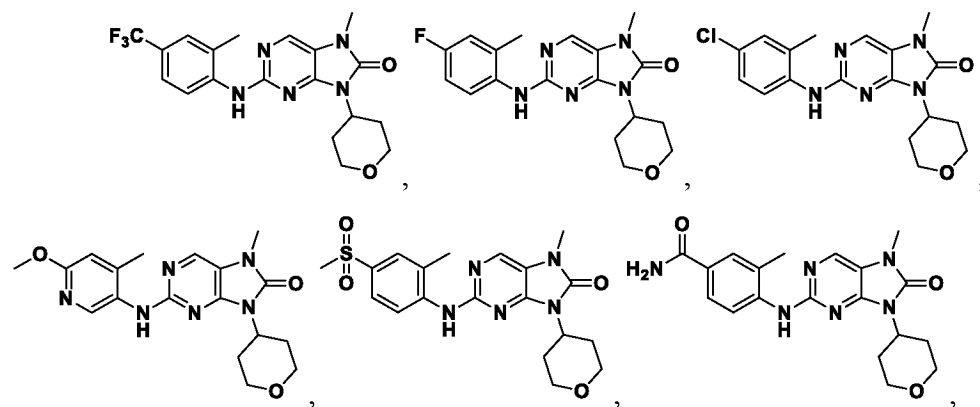
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную гетероциклическую группу;

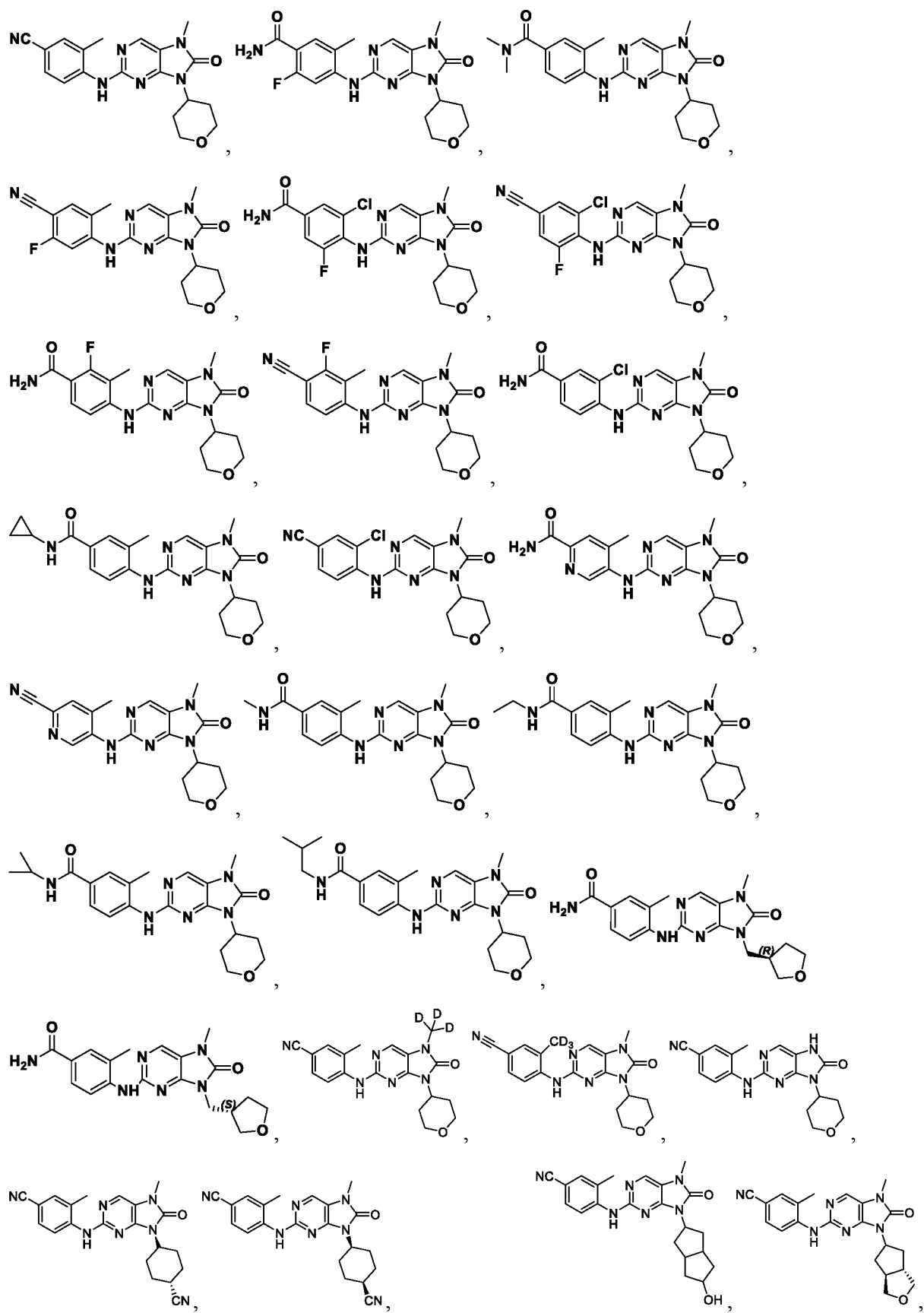
R_3 выбран из галогена и C_{1-6} -алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 1 и 2.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения соединение по настоящему изобретению представляет собой





(1) соединение по настоящему изобретению или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл или пролекарство,

(2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент; и

(3) фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено применение соединения по настоящему изобретению или его стереоизомера, сольвата,

метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, или фармацевтической композиции по настоящему изобретению в изготовлении ингибитора DNA-PK.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению, или их стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, сокристалл или пролекарство, или композиция по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению, или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, сокристалл или пролекарство, или композиция по настоящему изобретению для применения в качестве лекарственного средства для лечения рака или для применения в способе предупреждения и/или лечения рака.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, сокристалл или пролекарство, или композиция по настоящему изобретению для применения в качестве ингибитора DNK-PK или для применения в способе ингибирования DNA-PK.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложено соединение общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемая соль, сокристалл или пролекарство, или композиция по настоящему изобретению для применения в лечении заболеваний, ассоциированных с DNA-PK.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложен способ ингибирования DNA-PK, включающий приведение в контакт соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, или

композиции по настоящему изобретению, с субъектом, нуждающимся в этом.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения заболеваний, ассоциированных с DNA-PK, включающий введение соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, или композиции по настоящему изобретению, субъекту, нуждающемуся в этом.

В одном или более чем одном воплощении настоящего изобретения предложен способ лечения рака, включающий введение соединения общей формулы (I), (II), (III), (IV), (I') или (I'') или в соответствии с вышеприведенными конкретными структурами по настоящему изобретению или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла или пролекарства, или композиции по настоящему изобретению, субъекту, нуждающемуся в этом.

Если не указано иное, то термины, использованные в описании и формуле изобретения имеют следующие значения.

Углерод, водород, кислород, сера, азот, F, Cl, Br и I, включенные в описанные здесь группы и соединения, включают их изотопы, и углерод, водород, кислород, сера или азот, включенные в описанные здесь группы и соединения, возможно дополнительно замещены одним или более чем одним соответствующим их изотопом, где изотопы углерода включают ^{12}C , ^{13}C и ^{14}C , изотопы водорода включают протий (H), дейтерий (D, также названный как тяжелый водород) и тритий (T, также названный как сверхтяжелый водород), изотопы кислорода включают ^{16}O , ^{17}O и ^{18}O , изотопы серы включают ^{32}S , ^{33}S , ^{34}S и ^{36}S , изотопы азота включают ^{14}N и ^{15}N , изотопы фтора включают ^{17}F и ^{19}F , изотопы хлора включают ^{35}Cl и ^{37}Cl и изотопы брома включают ^{79}Br и ^{81}Br .

"Алкил" относится к линейной или разветвленной насыщенной алифатической углеводородной группе, состоящей из 1-20 атомов углерода, предпочтительно к алкильной группе, состоящей из 1-8 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8) атомов углерода, более предпочтительно к алкильной группе, состоящей из 1-6 атомов углерода, и еще более предпочтительно к алкильной группе, состоящей из 1-4 атомов углерода. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *втор*-бутил, необутил, *трет*-бутил, *n*-пентил, изопентил, неопентил, *n*-гексил и различные их изомеры с разветвленной цепью; когда алкил

замещен, тогда он может быть дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Алкокси" относится к группе, образованной путем замены по меньшей мере 1 атома углерода алкильной группы на атом кислорода. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, *втор*-бутокси, *трет*-бутокси, *n*-пентокси, *n*-гексокси, циклопропокси и циклобутокси. Указанный алкил определяется тем же самым образом как описанный выше "алкил".

"Алкенил" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) углерод-углеродных двойных связей и состоящей из от 2 до 20 атомов углерода, предпочтительно к алкенильной группе, состоящей из от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода, более предпочтительно к алкенильной группе, состоящей из от 2 до 8 атомов углерода, и еще более предпочтительно к алкенильной группе, состоящей из от 2 до 6 атомов углерода. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают винил, пропен-2-ил, бутен-2-ил, пентен-2-ил, пентен-4-ил, гексен-2-ил, гексен-3-ил, гептен-2-ил, гептен-3-ил, гептен-4-ил, октен-3-ил, нонен-3-ил, децен-4-ил и ундецен-3-ил. Алкенил может быть возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

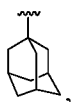
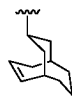
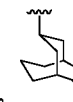
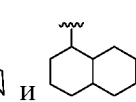
"Алкинил" относится к линейной или разветвленной ненасыщенной алифатической углеводородной группе, содержащей от 1 до 10 (например, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10) углерод-углеродных тройных связей и состоящей из от 2 до 20 атомов углерода, предпочтительно к алкинильной группе, состоящей из от 2 до 12 (например, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12) атомов углерода, более предпочтительно к алкинильной группе, состоящей из от 2 до 8 атомов углерода, и еще более предпочтительно к алкинильной группе, состоящей из от 2 до 6 атомов углерода. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают этинил, пропин-1-ил, пропин-2-ил, бутин-1-ил, бутин-2-ил, бутин-3-ил, 3,3-диметилбутин-2-ил, пентин-1-ил, пентин-2-ил, гексин-1-ил, 1-гептин-1-ил, гептин-3-ил, гептин-4-ил, октин-3-ил, нонин-3-ил, децин-4-ил, ундец-3-ил, и додецин-4-ил. Алкинил может быть возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем.

"Арил" относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 5-8 членную (например, 5, 6, 7 или 8 членную) моноциклическую кольцевую систему, 5-12 членную (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или

12 членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 членную) трициклическую кольцевую систему, и может представлять собой связанное мостиковой связью кольцо или спирокольцо. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают фенил и нафтил. Арил может быть возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Гетероарил" относится к замещенному или незамещенному ароматическому кольцу. Он может представлять собой 3-8 членную (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членную) моноциклическую кольцевую систему, 5-12 членную (например, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 членную) трициклическую кольцевую систему, и он содержит от 1 до 6 (например, 1, 2, 3, 4, 5 или 6) гетероатомов, выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 5-8 членный гетероарил. От 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) N и S, возможно замещенные в кольце гетероарила, могут быть окислены до различных степеней окисления. Гетероарил может быть присоединен по гетероатому или атому углерода и он может представлять собой связанное мостиковой связью кольцо или спирокольцо. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают циклический пиридинил, фуранил, тиенил, пиранил, пирролил, пиримидинил, пиазинил, пиридазинил, имидазолил, пиперидинил, бензимидазолил, бензопиридинил и пирролопиридинил. Гетероарил возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Карбоциклил" или "карбоцикл" относится к насыщенному или ненасыщенному ароматическому или неароматическому кольцу. Будучи ароматическим кольцом, он определяется тем же самым образом, как описанный выше "арил"; будучи неароматическим кольцом, он может представлять собой 3-10 членную (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12 членную (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12-членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 членную) трициклическую кольцевую систему, и он может представлять собой связанное мостиковой связью кольцо или спирокольцо. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, 1-циклопентил-1-алкенил, 1-циклопентил-2-алкенил, 1-циклопентил-3-алкенил, циклогексил, 1-циклогексил-2-алкенил, 1-циклогексил-3-алкенил, циклогексенил, циклогексадиенил, циклогептил, циклооктил, циклононил,

циклодецил, циклоундецил, циклододецил, , ,  и . "Карбоциклил" или "карбоцикл" возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Гетероциклил" или "гетероцикл" относится к насыщенному или ненасыщенному, ароматическому или неароматическому гетероциклу. Будучи ароматическим гетероциклом, он определен тем же самым образом, как описанный выше "гетероарил"; будучи неароматическим гетероциклом, он может представлять собой 3-10 членную (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12 членную (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 членную) трициклическую кольцевую систему, и он содержит от 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) гетероатомов, выбранных из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 3-8 членный гетероциклил. От 1 до 4 (например, 1, 2, 3 или 4) N и S, возможно замещенные в кольце "гетероциклила" или "гетероцикла" могут быть окислены до различных степеней окисления; "гетероциклил" или "гетероцикл" может быть присоединен по гетероатому или атому углерода, и может представлять собой связанное мостиковой связью кольцо или спирокольцо. Не ограничивающие объем изобретения примеры "гетероциклила" или "гетероцикла" включают эпоксиэтил, эпоксипропил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, тиетанил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, оксепанил, тиепанил, оксоазепинил, диазепинил, тиазепинил, пиридинил, пиперидинил, гомопиперидинил, фуранил, тиенил, пиранил, *N*-алкилпирролил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, пиперазинил, гомопиперазинил, имидазолил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, оксатианил, 1,3-дитианил, дигидрофуранил, дитиацклопентил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, бензимидазолил, бензопиридинил, пирролопиридинил, бензодигидрофуранил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2*H*-пиранил, 4*H*-пиранил, диоксациклогексил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидротиенил, пиразолидинил, имидазолинил, имидазолидинил, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексил, 3-азабицикло[4.1.0]гептил, азабицикло[2.2.2]гексил, 3*H*-индолилхинолизинил, *N*-пиридилмочевина, 1,1-диоксотiomорфолинил,

азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептил. "Гетероциклил" или "гетероцикл" может быть возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Циклоалкил" относится к насыщенным циклическим углеводородным группам, в котором кольцо может представлять собой 3-10 членную (например, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12 членную (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 членную) бициклическую кольцевую систему или 10-20 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 или 20 членную) полициклическую кольцевую систему. Кольцевые атомы углерода предпочтительно представляют собой от 3 до 10 атомов углерода, более предпочтительно, от 3 до 8 атомов углерода. Не ограничивающие объем изобретения примеры "циклоалкила" включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклопропенил, циклобутенил, цикlopентенил, циклогексенил, циклогептенил, 1,5-циклооктадиенил, 1,4-циклогексадиенил, циклогептатриенил и т.п. Когда циклоалкил является замещенным, тогда он может быть возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем.

"Гетероциклоалкил" относится к замещенной или незамещенной насыщенным неароматической циклической группе. Он может представлять собой 3-8 членную (например, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 членную) моноциклическую кольцевую систему, 4-12 членную (например, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 или 12 членную) бициклическую кольцевую систему или 10-15 членную (например, 10, 11, 12, 13, 14 или 15 членную) трициклическую кольцевую систему, и он содержит 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, и предпочтительно представляет собой 3-8 членный гетероциклил. 1, 2 или 3 N и S, возможно замещенные в кольце "гетероциклоалкила", могут быть окислены до различных степеней окисления; "гетероциклоалкил" может быть присоединен по гетероатому или атому углерода и может представлять собой связанное мостиковой связью кольцо или спирокольцо. Не ограничивающие объем изобретения примеры "гетероциклоалкила" включают эпоксиэтил, азиридилил, оксетанил, азетидинил, 1,3-диоксоланил, 1,4-диоксоланил, 1,3-диоксанил, азепанил, пиперидинил, морфолинил, тиоморфолинил, 1,3-дитианил, тетрагидрофуранил, тетрагидропирролил, тетрагидроимидазолил, тетрагидротиазолил, тетрагидропиранил, азабицикло[3.2.1]октил, азабицикло[5.2.0]нонил, оксатрицикло[5.3.1.1]додецил, азаадамантил и оксаспиро[3.3]гептил.

Когда описанный выше "алкил", "алкокси", "алкенил", "алкинил", "арил", "гетероарил", "карбоцикл", "карбоцикл", "гетероцикл", "гетероцикл", "циклоалкил", "гетероциклоалкил" или "гетероцикл" является замещенным, тогда он может быть возможно дополнительно замещен 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 или 10 заместителями, выбранными из F, Cl, Br, I, гидроксид, меркапто, нитро, циано, амино, C₁₋₆алкиламино, =O, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенила, C₂₋₆алкинила, -NR^{q4}R^{q5}, =NR^{q6}, -C(=O)OC₁₋₆алкила, -OC(=O)C₁₋₆алкила, -C(=O)NR^{q4}R^{q5}, C₃₋₈циклоалкила, C₃₋₈гетероциклоалкила, C₆₋₁₀арила, C₅₋₁₀гетероарила, -C(=O)OC₆₋₁₀арила, -OC(=O)C₆₋₁₀арила, -OC(=O)C₅₋₁₀гетероарила, -C(=O)OC₅₋₁₀гетероарила, -OC(=O)C₃₋₈гетероциклоалкил, -C(=O)OC₃₋₈гетероциклоалкила, -OC(=O)C₃₋₈циклоалкила, -C(=O)OC₃₋₈циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₆₋₁₀арила, -NHC(=O)C₅₋₁₀гетероарила, -NHC(=O)C₃₋₈циклоалкила, -NHC(=O)C₃₋₈гетероциклоалкила, -NHC(=O)C₂₋₆алкенила и -NHC(=O)C₂₋₆алкинила, где заместитель C₁₋₆алкил, C₁₋₆алкокси, C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил, C₃₋₈циклоалкил, C₃₋₈гетероциклоалкил, C₆₋₁₀арил, C₅₋₁₀гетероарил, -NHC(=O)C₆₋₁₀арил, -NHC(=O)C₅₋₁₀гетероарил, -NHC(=O)C₃₋₈гетероциклоалкил или -NHC(=O)C₃₋₈циклоалкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, -NR^{q4}R^{q5} и =O, R^{q1} выбран из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси и C₆₋₁₀арила, и R^{q2} и R^{q3} выбраны из H и C₁₋₆алкила, где R^{q4} и R^{q5} выбраны из H, C₁₋₆алкила, -NH(C=NR^{q1})NR^{q2}R^{q3}, -S(=O)₂NR^{q2}R^{q3}, -C(=O)R^{q1} и -C(=O)NR^{q2}R^{q3}, где C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен 1 или более чем одним заместителем, выбранным из OH, F, Cl, Br, I, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкокси, C₆₋₁₀арила, C₅₋₁₀гетероарила, C₃₋₈циклоалкила и C₃₋₈гетероциклоалкила; или R^{q4} и R^{q5} вместе с атомом N образуют 3-8 членный гетероцикл, который может содержать 1 или более чем один гетероатом, выбранный из N, O и S.

“Фармацевтически приемлемая соль” или “его фармацевтически приемлемая соль” относится к соли, полученной путем реакции раскрытого здесь соединения в форме свободной кислоты с нетоксическим неорганическим или органическим основанием или путем реакции раскрытого здесь соединения в форме свободного основания с нетоксической неорганической или органической кислотой, и в этой соли биодоступность и характеристики соединения, раскрытого здесь в форме свободной кислоты или свободного основания, сохраняются.

"Фармацевтическая композиция" относится к смеси одного или более чем одного описанного здесь соединения или их фармацевтически приемлемых солей или

пролекарств и других химических компонентов, где "другие химические компоненты" относятся к фармацевтически приемлемым носителям, эксципиентам и/или одному или более чем одному другому терапевтическому агенту.

"Носитель" относится к веществу, которое не вызывает значительного раздражения у организма и не устраняет биологическую активность и характеристики вводимого соединения.

"Эксципиент" относится к инертному веществу, добавляемому к фармацевтической композиции, для облегчения введения соединения. Не ограничивающие объем изобретения примеры включают карбонат кальция, фосфат кальция, сахара, крахмалы, производные целлюлозы (включающие микрокристаллическую целлюлозу), хелатин, растительные масла, полиэтиленгликоли, разбавители, гранулирующие агенты, смазывающие вещества, связывающие вещества и разрыхлители.

"Пролекарство" относится к раскрытому здесь соединению, которое может быть метаболизировано *in vivo* таким образом, чтобы стать биологически активным. Раскрытое здесь пролекарство получают путем модификации amino или карбоксила в раскрытом здесь соединении, и эта модификация может быть удалена при помощи обычных способов или удалена *in vivo* с получением родительского соединения. Когда раскрытое здесь пролекарство вводят субъекту-млекопитающему, тогда пролекарство расщепляется с образованием свободного amino или карбоксила.

"Сокристалл" относится к кристаллу, образованному путем связывания активного фармацевтического ингредиента (API) и вещества, образующего сокристалл (CCF), при помощи водородной связи или других нековалентных связей, где API и CCF оба представляют собой твердые вещества в чистом состоянии при комнатной температуре, и компоненты представлены в фиксированном стехиометрическом отношении. Сокристалл представляет собой многокомпонентный кристалл, включающий как бинарный сокристалл, образованный двумя нейтральными твердыми веществами, так и множественный сокристалл, образованный нейтральным твердым веществом и солью или сольватом.

"Стереоизомер" относится к изомерам, возникающим в результате различных пространственных перегруппировок атомов в молекуле, включая *цис-транс* изомеры, энантиомеры и конформеры.

"Возможный", "возможно", "избирательный" или "избирательно" означает то, что описанное далее явление или обстоятельство не обязательно, но может возникнуть, и описание включает случаи, при которых возникает это явление или обстоятельство, и случаи, когда оно не возникает. Например, "гетероциклил, возможно замещенный алкилом" означает то, что не обязательно, но может присутствовать алкил, и описание включает тот случай, когда гетероциклил замещен алкилом, и случай, когда гетероциклил не замещен алкилом.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следующие примеры подробно иллюстрируют технические схемы настоящего изобретения, но объем защиты настоящего изобретения включает без ограничения.

ДМСО: диметилсульфоксид;

ДТТ: дитиотреитол;

АТФ: аденозинтрифосфат;

ДНК: дезоксирибонуклеиновая кислота;

IC₅₀: относится к концентрации соединения, при которой активность DNA-PK киназы ингибируется на 50%;

ЖХСД: колоночная хроматография на силикагеле среднего давления.

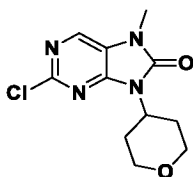
Все реагенты, использованные в настоящей заявке на изобретение, имеются в продаже.

Примеры

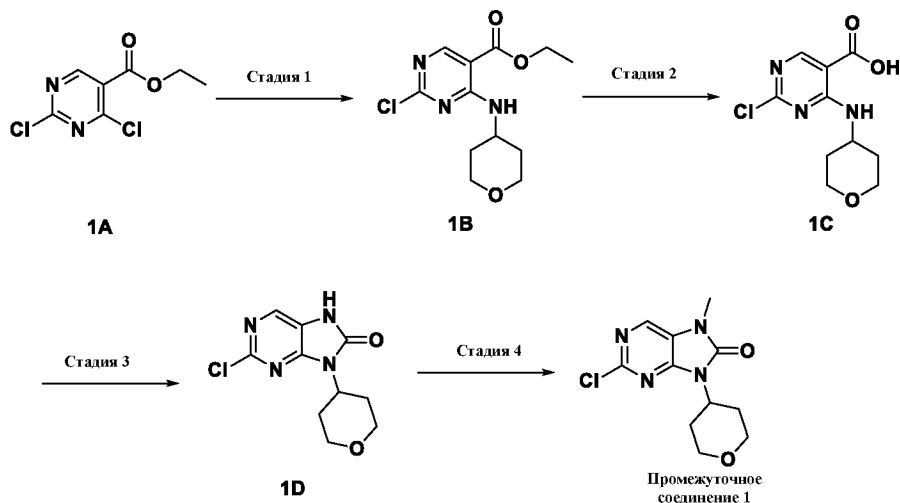
Промежуточное соединение 1

2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он

(Промежуточное соединение 1)



Промежуточное
соединение 1



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**1B**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (30,00 г, 136,4 ммоль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-амина гидрохлорид (18,66 г, 136,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (600 мл), и после того, как раствор несколько раз перемешивали, добавляли карбонат калия (46,92 г, 340,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и контролировали при помощи ТСХ (тонкослойной хроматографии). После завершения реакции смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали этилацетатом (300 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали путем разделения на колонке (*n*-гексан:этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **1B** (белое твердое вещество, 30,0 г, выход 77,4%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,21-4,16 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 2H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**1C**)

Этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **1B** (30 г, 104,99 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (200 мл/200 мл) и добавляли гидроксид лития (5,03 г, 209,99 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ.

После завершения реакции реакцию смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до 5 при помощи 6 н соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **1C** (белое твердое вещество, 15,0 г, выход 55,44%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **258,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**1D**)

2-Хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **1C** (15 г, 58,21 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (150 мл) и добавляли триэтиламин (7,38 мл, 58,21 ммоль) и дифенилфосфорил азид (12,06 мл, 58,21 ммоль). Реакционную смесь затем постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой, и сушили, и концентрировали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **1D** (белое твердое вещество, 13,0 г, выход 87,69%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,63 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,43-4,37 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 2,59-2,38 (m, 2H), 1,73-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **255,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он
(промежуточное соединение **1**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **1D** (5 г, 19,63 ммоль) растворяли в диметилформамиде (50 мл), при 0°C добавляли диметилсульфат (2,48 г, 19,63 ммоль) и карбонат цезия (9,5 г, 29,445 ммоль), и реакцию смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и собирали с получением указанного в заголовке промежуточного соединения **1**, 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-

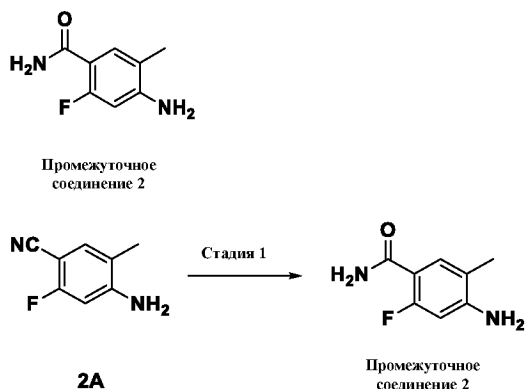
ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (белое твердое вещество, 3,0 г, выход 56,87%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,36 (s, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **268,10** [M+1].

Промежуточное соединение 2

4-Амино-2-фтор-5-метилбензамид (**промежуточное соединение 2**)



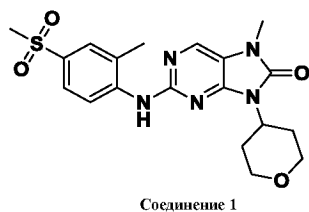
4-Амино-2-фтор-5-метилбензонитрил **2A** (300 мг, 2 ммоль) и карбонат калия (41,4 мг, 0,3 ммоль) растворяли в 1 мл диметилсульфоксида и в ледяной бане добавляли 300 мкл перекиси водорода. Реакционную смесь постепенно нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 5 мл воды, и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **промежуточного соединения 2**, 4-амино-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 160 мг, выход 47%).

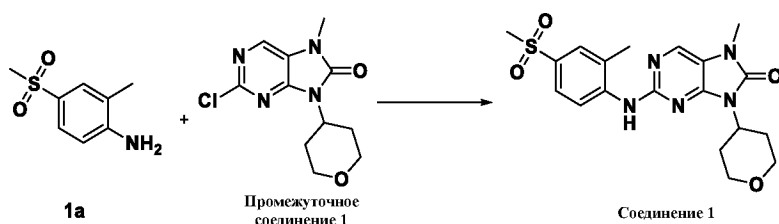
^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 7,37 (d, 1H), 7,15 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,70 (s, 1H), 2,01 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **169,10** [M+1].

Пример 1

7-Метил-2-((2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 1**)





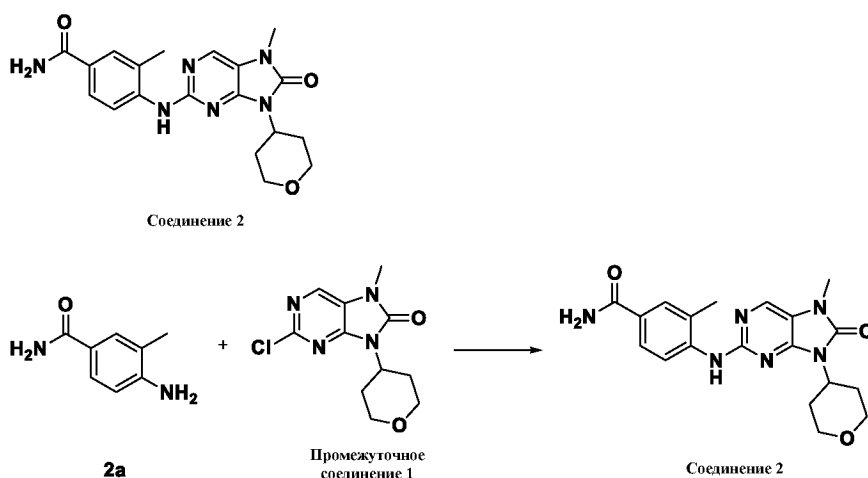
Соединение **1a** (290 мг, 1,08 ммоль), **промежуточное соединение 1** (200 мг, 1,08 ммоль), карбонат цезия (703 мг, 2,16 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (98 мг, 0,11 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Получающуюся в результате смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 1**, 7-метил-2-((2-метил-4-(метилсульфонил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (белое твердое вещество, 50 мг, выход 11,09 %).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,67 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 7,67 (dd, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,16 (s, 3H), 2,57-2,49 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,67 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **418,10** [M+1].

Пример 2

3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 2**)



Указанное в заголовке **соединение 2**, 3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество,

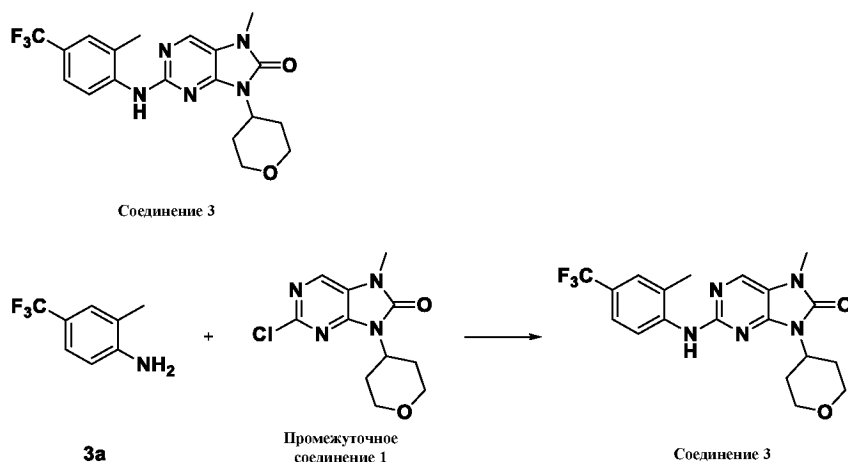
100 мг, выход 19,64%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 2H), 7,71 (s, 1H), 7,66 (dd, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,44-4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **383,20** [M+1].

Пример 3

7-Метил-2-((2-метил-4-(трифторметил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 3**)



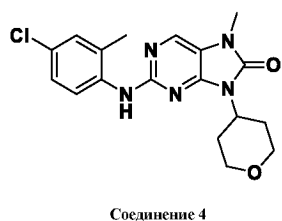
Указанное в заголовке **соединение 3**, 7-метил-2-((2-метил-4-(трифторметил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 50 мг, выход 21,5%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

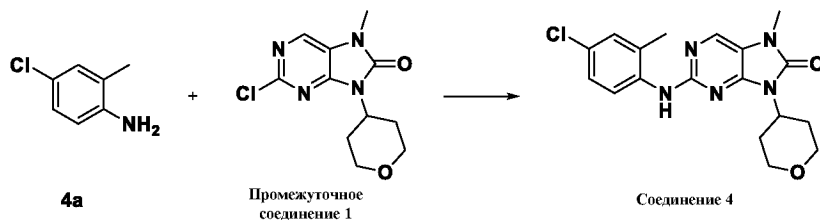
^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,62 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,47 (d, 1H), 4,47-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,57-2,40 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **408,20** [M+1].

Пример 4

2-((4-Хлор-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 4**)





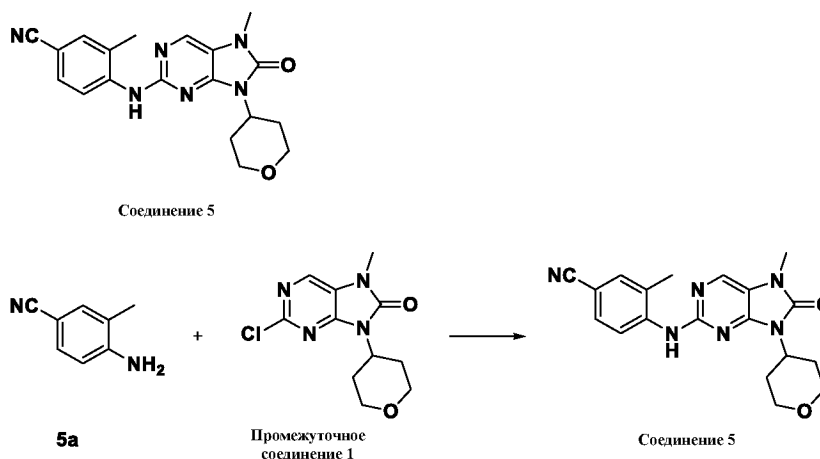
Указанное в заголовке **соединение 4**, 2-((4-хлор-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 50 мг, выход 18,94 %) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,17 (dd, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,64 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **374,10** [M+1].

Пример 5

3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 5**)



Указанное в заголовке **соединение 5**, 3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (белое твердое вещество, 50 мг, выход 18,13%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

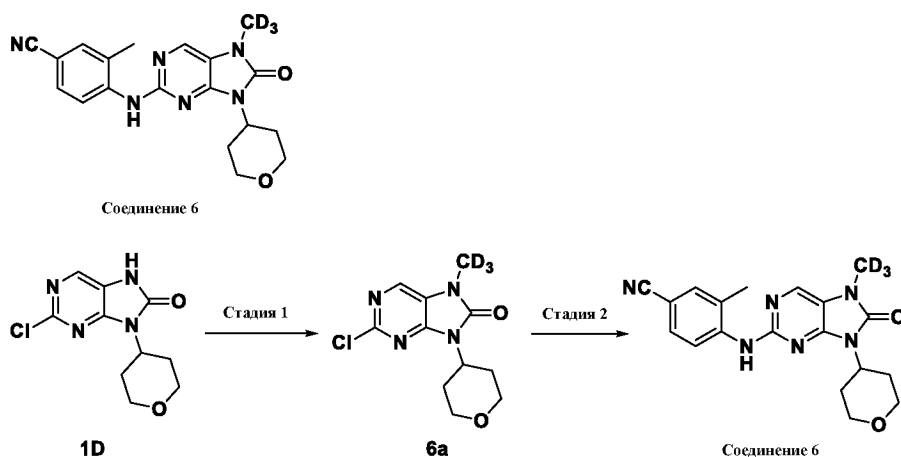
¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,66 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **365,20** [M+1].

Пример 6

3-Метил-4-((7-(метил-d3)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-

пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 6**)



Стадия 1:

2-Хлор-7-(метил-d3)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**6a**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **1D** (1,0 г, 3,93 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (20 мл) и при комнатной температуре добавляли карбонат цезия (2,03 г, 7,86 ммоль) с последующим добавлением при 0°C дейтерированного йодметана (0,45 г, 3,93 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 5 мл воды и получающуюся в результате смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии среднего давления, фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-(метил-d3)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **6a** (белое твердое вещество, 0,36 г, выход 34,66%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,36 (s, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,47-2,38 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 272,10 [M+1].

Стадия 2:

3-Метил-4-((7-(метил-d3)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 6**)

4-Амино-3-метилбензонитрил **5a** (200 мг, 1,51 ммоль), 2-хлор-7-(метил-d3)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **6a** (330 мг, 1,21 ммоль),

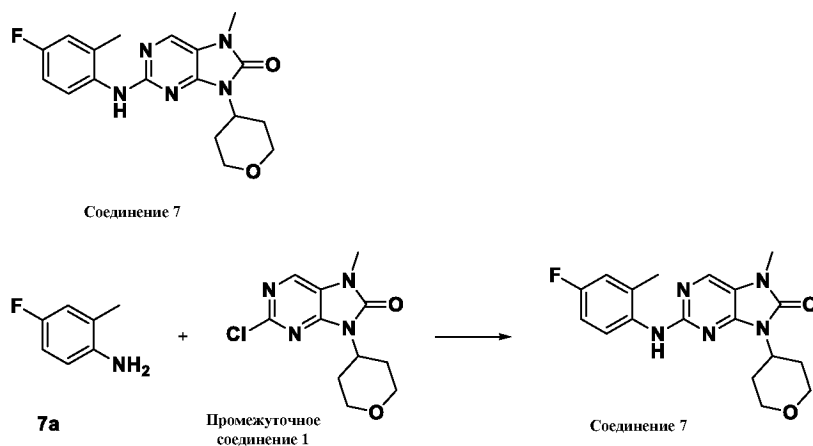
карбонат цезия (980 мг, 3,02 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (140 мг, 0,15 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением **соединения 6**, 3-метил-4-((7-(метил-d₃)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрила (светло-серое твердое вещество, 99 мг, выход 17,56%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,55 (d, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,09 (s, 1H), 4,60-4,50 (m, 1H), 4,14 (dd, 2H), 3,60-3,48 (m, 2H), 2,83-2,67 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 368,20 [M+1].

Пример 7

2-((4-Фтор-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 7**)



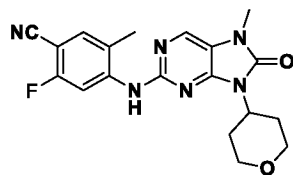
Указанное в заголовке **соединение 7**, 2-((4-фтор-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 50 мг, выход 17,51%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,45 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,97-3,93 (dd, 2H), 3,4 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,2 (s, 3H), 1,63 (dd, 2H).

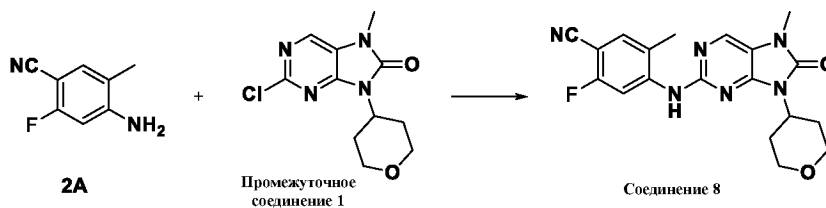
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 358,20 [M+1].

Пример 8

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 8**)



Соединение 8



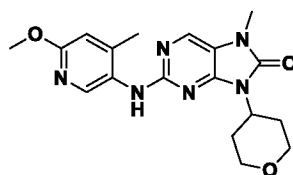
Указанное в заголовке **соединение 8**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (белое твердое вещество, 18,1 мг, выход 10,3%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,79 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,22 (d, 1H), 7,66 (d, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,43 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,68 (dd, 2H).

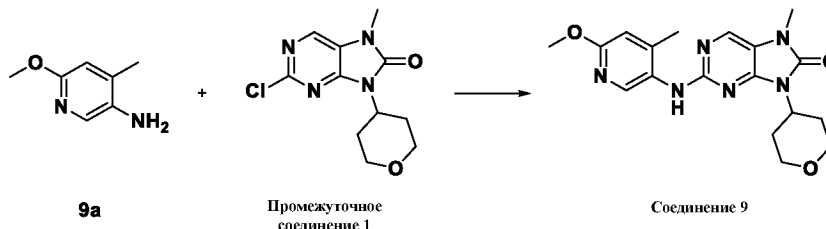
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 383,10 [M+1].

Пример 9

2-((6-Метокси-4-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 9**)



Соединение 9



Указанное в заголовке **соединение 9**, 2-((6-метокси-4-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 60 мг, выход 15,2%) получали в соответствии со способом синтеза

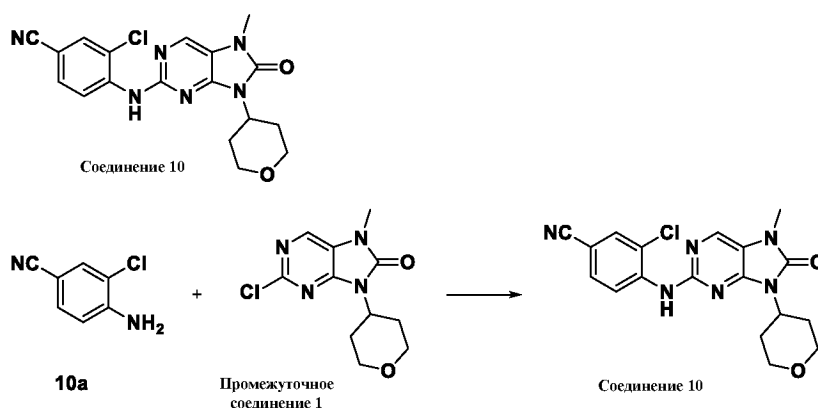
соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,49 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,40 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,63 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 371,20 [M+1].

Пример 10

3-Хлор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 10**)



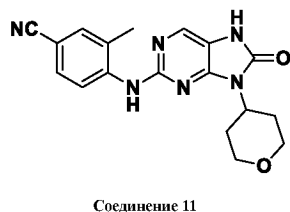
Указанное в заголовке **соединение 10**, 3-хлор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (белое твердое вещество, 6,4 мг, выход 7,8%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

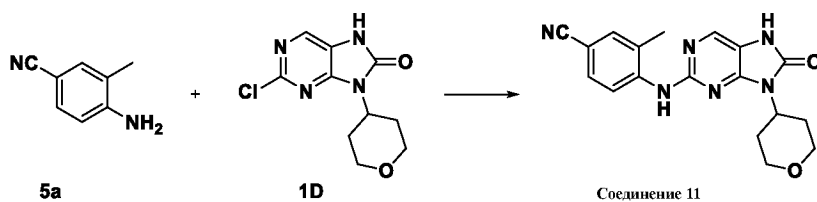
^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,61 (s, 1H), 8,44 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 (d, 1H), 7,77 (d, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,44 (t, 2H), 1,67 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 385,10 [M+1].

Пример 11

3-Метил-4-[(9-(окса-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]бензонитрил (**соединение 11**)





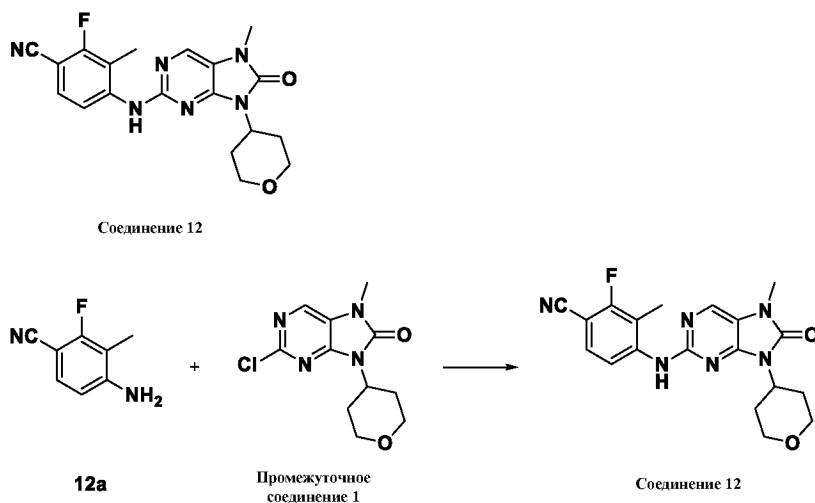
4-Амино-3-метилбензонитрил **5a** (200 мг, 1,51 ммоль), 2-хлор-9-(окса-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-8-он **1D** (380 мг, 1,51 ммоль), карбонат цезия (980 мг, 3,02 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (140 мг, 0,15 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 11**, 3-метил-4-[(9-(окса-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]бензонитрил (белое твердое вещество, 120 мг, выход 22,68%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,09 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,57 (dd, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,64 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **351,10** [M+1].

Пример 12

2-Фтор-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 12**)



Указанное в заголовке **соединение 12**, 2-фтор-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (бледно-

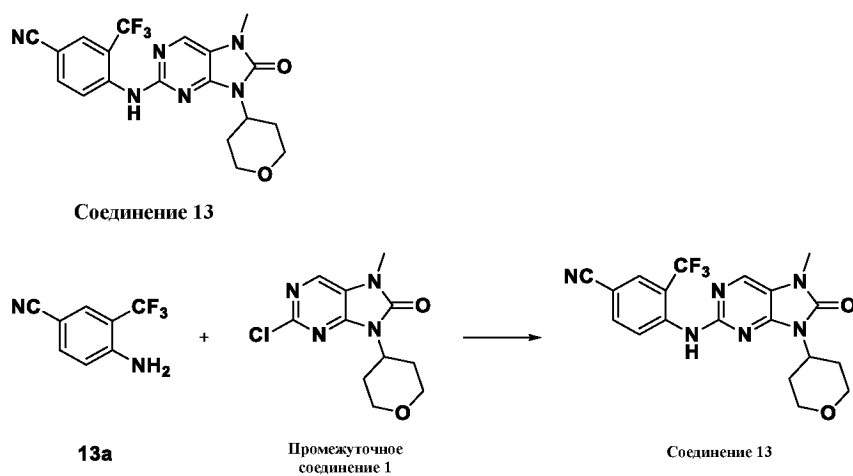
желтое твердое вещество, 25 мг, выход 7%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,00 (s, 1H), 8,20-8,17 (m, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,63 (t, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,22 (d, 3H), 1,67 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **383,20** [M+1].

Пример 13

4-((7-Метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-3-(трифторметил)бензонитрил (**соединение 13**)



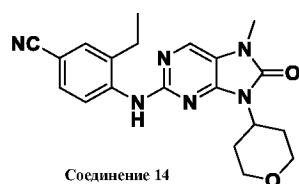
Указанное в заголовке **соединение 13**, 4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-3-(трифторметил)бензонитрил, (бледно-желтое твердое вещество, 35 мг, выход 11%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

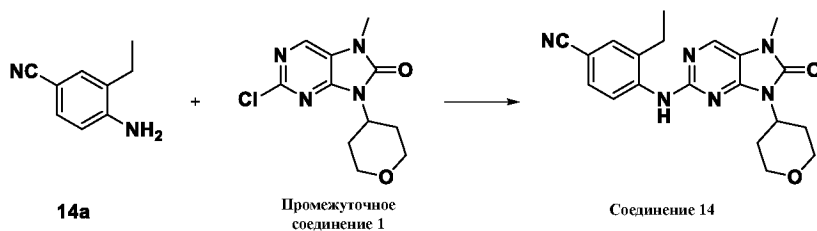
^1H ЯМР (400 МГц CDCl_3) δ 8,77 (d, 1H), 8,94-8,80 (m, 4H), 4,59-4,53 (m, 1H), 4,14 (dd, 2H), 3,54 (t, 2H), 2,74-2,63 (m, 2H), 1,74 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **419,20** [M+1].

Пример 14

3-Этил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 14**)





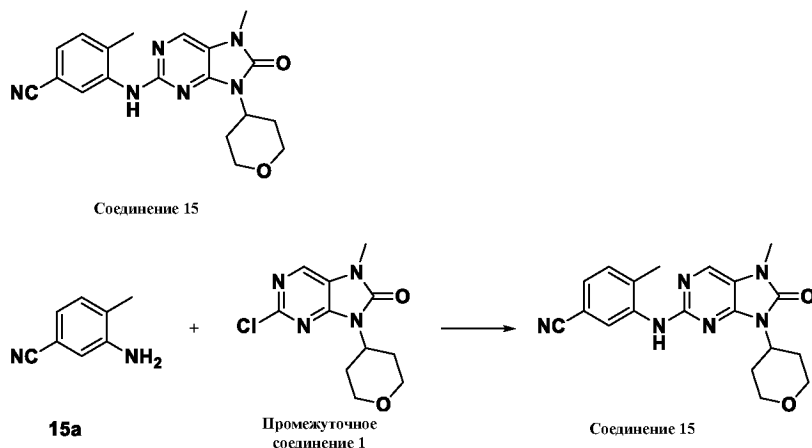
Указанное в заголовке **соединение 14**, 3-этил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (бледно-желтое твердое вещество, 27 мг, выход 10%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,71 (s, 1H), 8,13 (d, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,61-7,57 (m, 2H), 4,46-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 2,74 (q, 2H), 1,68-1,64 (d, 2H), 1,15 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **379,20** [M+1].

Пример 15

4-Метил-3-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 15**)



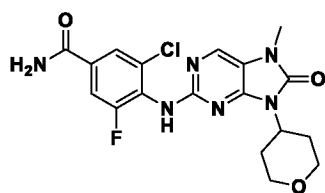
Указанное в заголовке **соединение 15**, 4-метил-3-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (бледно-желтое твердое вещество, 27 мг, выход 10%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,67 (s, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,39 (d, 2H), 4,41-4,37 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,51-2,47 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,70-1,66 (m, 2H).

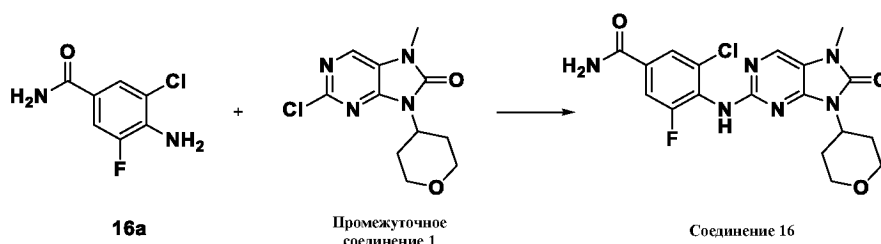
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **365,20** [M+1].

Пример 16

3-Хлор-5-фтор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-

7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 16**)

Соединение 16



16a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 16

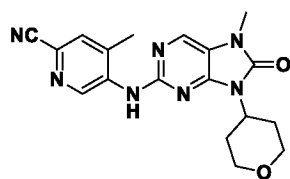
Указанное в заголовке **соединение 16**, 3-хлор-5-фтор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (бледно-желтое твердое вещество, 20 мг, выход 6%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 10,62 (s, 1H), 8,33 (t, 1H), 7,82 (t, 1H), 7,69 (dd, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,45-3,39 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,60-2,53 (m, 2H), 1,64 (dd, 2H).

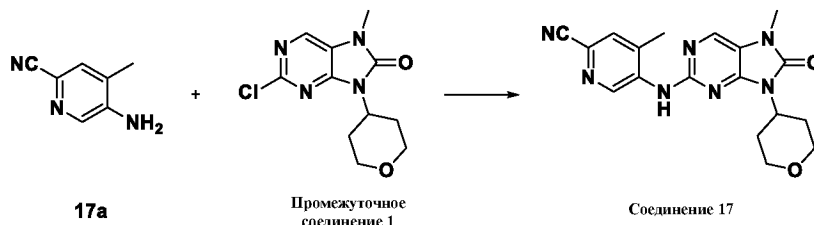
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 421,20 [M+1].

Пример 17

4-Метил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинитрил (**соединение 17**)



Соединение 17



17a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 17

Указанное в заголовке **соединение 17**, 4-метил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинитрил, (белое твердое вещество, 44 мг, выход 29,3%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения**

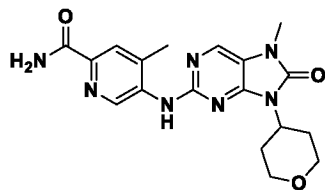
1.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,12 (s, 1H), 9,05 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,67 (d, 2H).

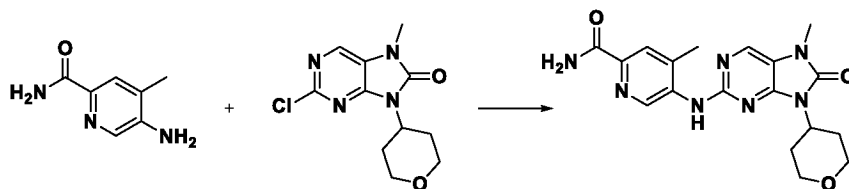
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 366,10 [M+1].

Пример 18

4-Метил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)пиколинамид (**соединение 18**)



Соединение 18



18a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 18

Указанное в заголовке **соединение 18**, 4-метил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)пиколинамид, (белое твердое вещество, 40 мг, выход 28,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения**

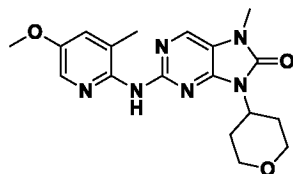
1.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,04 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,44 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,67 (d, 2H).

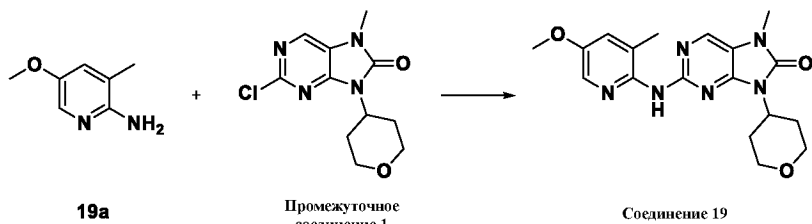
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 384,20 [M+1].

Пример 19

2-((5-Метокси-3-метилпиридин-2-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 19**)



Соединение 19



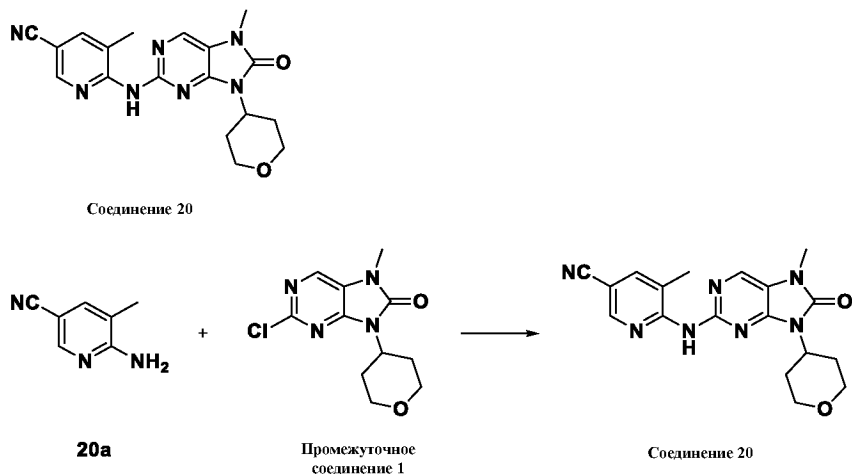
Указанное в заголовке **соединение 19**, 2-((5-метокси-3-метилпиридин-2-ил)-амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 12 мг, выход 9,6%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,73 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,28 (d, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,61 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **371,20** [M+1].

Пример 20

5-Метил-6-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)никотинитрил (**соединение 20**)



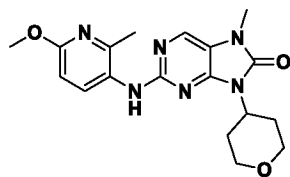
Указанное в заголовке **соединение 20**, 5-метил-6-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)никотинитрил, (белое твердое вещество, 85 мг, выход 20,4%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,50 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,41 (t, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,56-2,45 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,65 (dd, 2H).

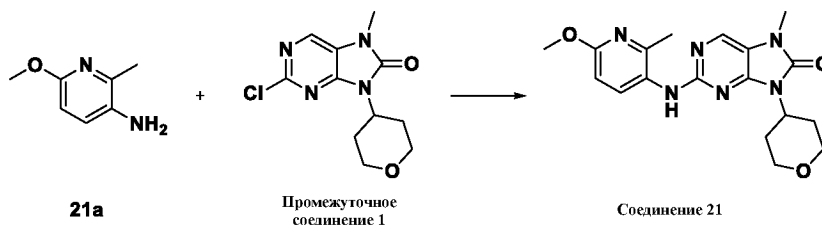
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **366,20** [M+1].

Пример 21

2-((6-Метокси-2-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 21**)



Соединение 21



21a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 21

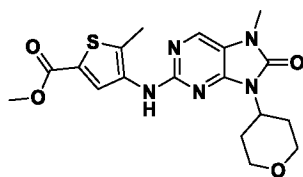
Указанное в заголовке **соединение 21**, 2-((6-метокси-2-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 100 мг, выход 62,17%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,50 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 6,61 (d, 1H), 4,41-4,32 (m, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,39 (t, 2H), 3,27 (s, 3H), 2,51-2,45 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,63 (dd, 2H).

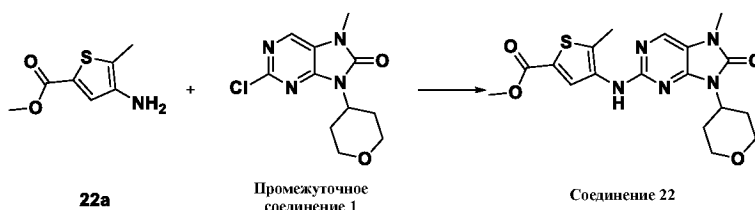
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 371,20 [M+1].

Пример 22

5-Метил-4-[(7-метил-9-(окса-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат (**соединение 22**)



Соединение 22



22a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 22

Указанное в заголовке **соединение 22**, 5-метил-4-[(7-метил-9-(окса-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат, (бледно-желтое твердое вещество, 50 мг, выход 11,09%) получали в соответствии со способом синтеза

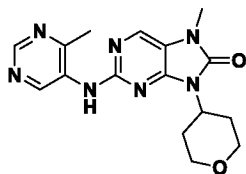
соединения 1.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 4,40-4,35 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,41 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,37 (s, 3H), 1,67-1,64 (m, 2H).

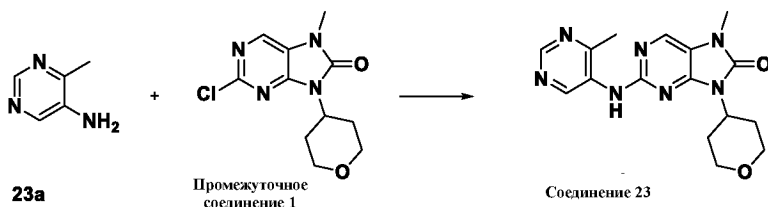
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **404,10** [M+1].

Пример 23

7-Метил-2-((4-метилпиримидин-5-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 23**)



Соединение 23



23a

Промежуточное
соединение 1

Соединение 23

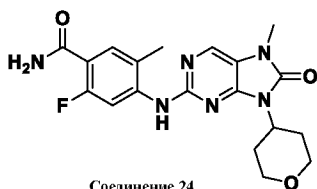
Указанное в заголовке **соединение 23**, 7-метил-2-((4-метилпиримидин-5-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 50 мг, выход 21,5%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,92 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,0 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,53-2,46 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,65 (dd, 2H).

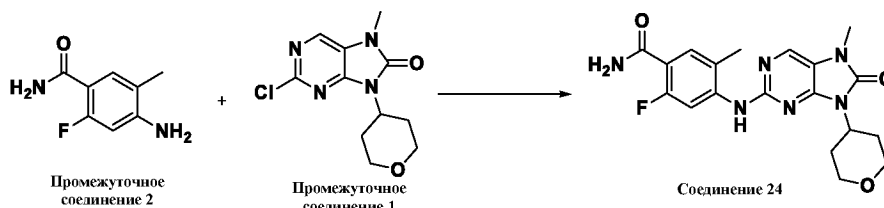
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **342,20** [M+1].

Пример 24

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 24**)



Соединение 24



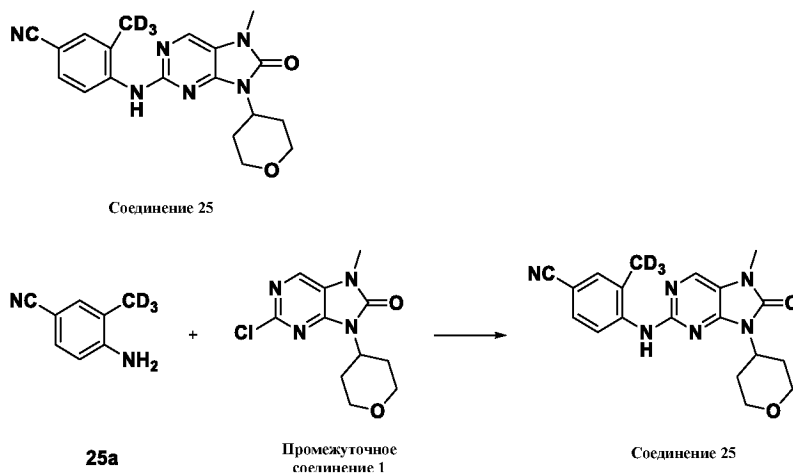
Указанное в заголовке **соединение 24**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 9,5 мг, выход 8,6%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,54 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,67 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

Пример 25

3-(Метил- d_3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**соединение 25**)



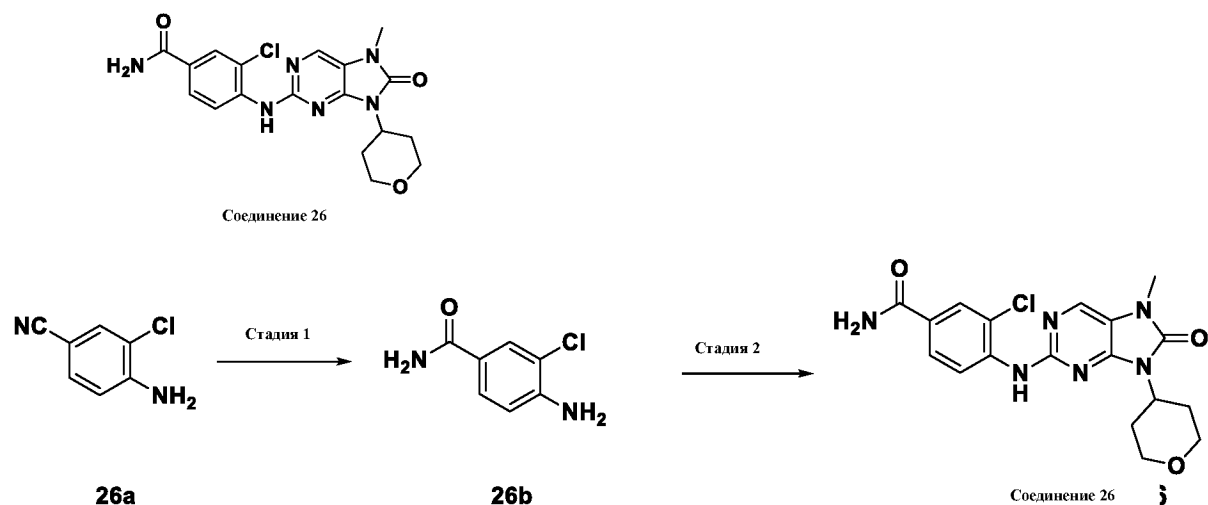
Указанное в заголовке **соединение 25**, 3-(метил- d_3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил, (бледно-желтое твердое вещество, 40 мг, выход 29,4%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 4,46-4,39 (m, 1H), 3,99-3,97 (m, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,69-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 368,20 [M+1].

Пример 26

3-Хлор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 26**)



Стадия 1:

4-Амино-3-хлорбензамид (**26b**)

4-Амино-3-хлорбензонитрил **26a** (2 г, 13 ммоль) и карбонат калия (271 мг, 1,9 ммоль) растворяли в 6 мл диметилсульфоксида и в ледяной бане добавляли 1,78 мл перекиси водорода. Реакционную смесь затем постепенно нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Завершение реакции контролировали при помощи ТСХ. К реакционной смеси добавляли 10 мл воды, затем белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-3-хлорбензамида **26b** (белое твердое вещество, выход 1,0 г, 48%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 7,75 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,03 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,87 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 171,10 [M+1].

Стадия 2:

3-Хлор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 26**)

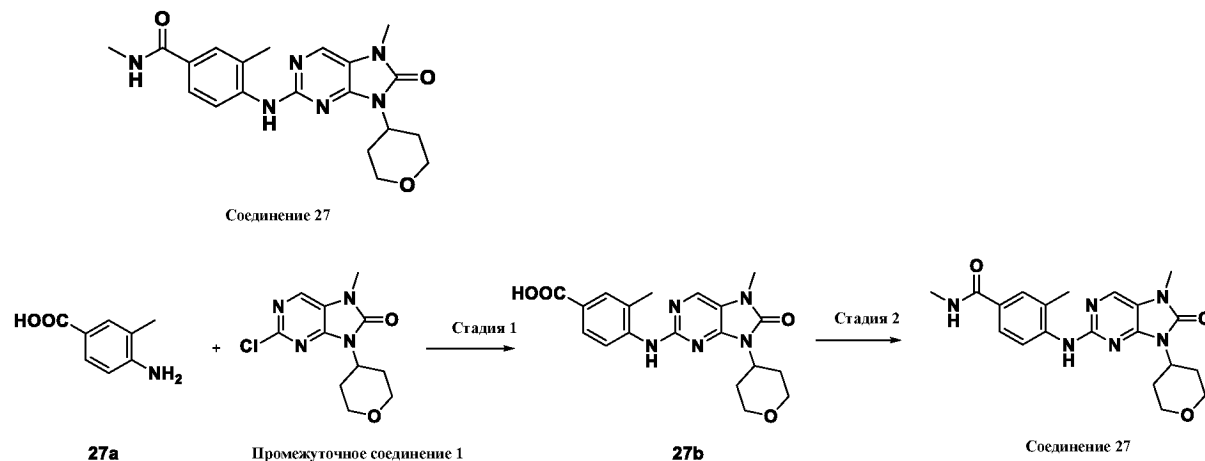
Указанное в заголовке **соединение 26**, 3-хлор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 9,4 мг, выход 8,3%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,39 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H), 7,36 (s, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,55-2,45 (m, 5H), 1,68 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 403,10 [M+1].

Пример 27

N,3-Диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 27**)



Стадия 1:

3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензойная кислота (**27b**)

3-Метил-4-аминобензойную кислоту **27a** (2,0 г, 13,4 ммоль), 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, **промежуточное соединение 1** (3,0 г, 11,2 ммоль), карбонат цезия (7,3 г, 22,4 ммоль) и катализатор Brettphos-G3-Pd (CAS: 1470372-59-8) метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (1,0 г, 1,12 ммоль) добавляли в колбу объемом 50 мл с последующим добавлением 30 мл 1,4-диоксана. После трехкратного продувания азотом реакционную систему нагревали до температуры дефлегмации в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали при помощи ТСХ. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целит, и к фильтрату добавляли воду. Получающуюся в результате смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления небольшого количества органического растворителя, и осаждали большие количества желтого твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрования и суспендировали с этанолом, и суспензию фильтровали и сушили на роторном испарителе с получением указанного в заголовке соединения 3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензойной кислоты **27b** (бледно-желтое твердое вещество, 2,15 г, выход 50%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **384,20** $[M+1]$.

Стадия 2:

N,3-Диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 27**)

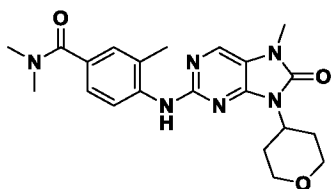
3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензойную кислоту **27b** (250 мг, 0,65 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (187,2 мг, 0,98 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (132,4 мг, 0,98 ммоль) и триэтиламин (333 мг, 3,3 ммоль) растворяли в 2 мл дихлорметана. Реакционную смесь нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 ч, и затем добавляли метиламин гидрохлорид (220 мг, 3,3 ммоль). Реакционную систему перемешивали при 40°C в течение 3 ч. Завершение реакции контролировали при помощи ТСХ. К смеси добавляли воду и трижды экстрагировали соответствующим количеством дихлорметана, и органические фазы объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем суспендировали с метанолом. Суспензию фильтровали, и твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке **соединения 27**, *N*,3-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 21 мг, выход 8,1%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (q, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (dd, 2H).

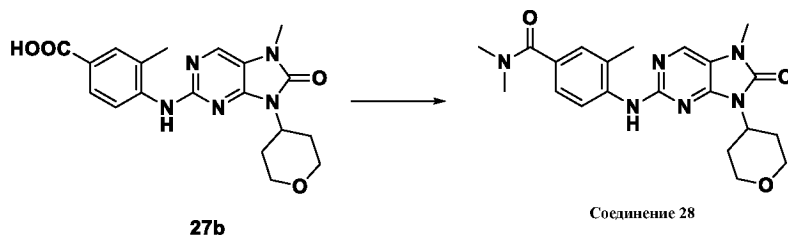
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **397,20** $[M+1]$.

Пример 28

N,N,3-Триметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 28**)



Соединение 28



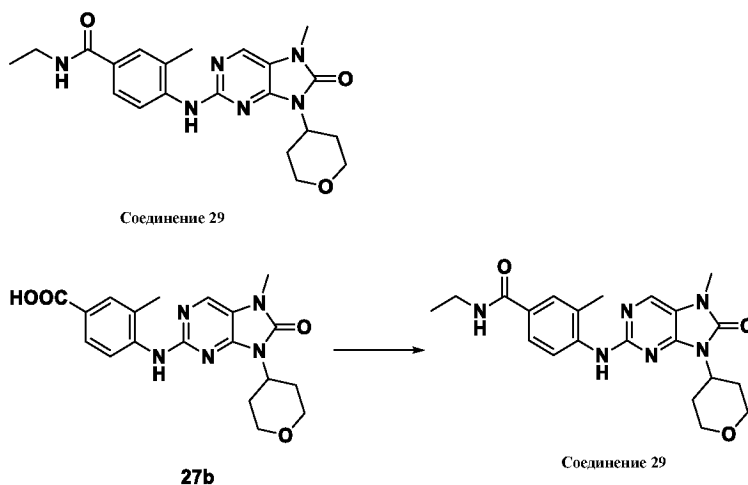
Указанное в заголовке **соединение 28**, *N,N*,3-триметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 65 мг, выход 24%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,49 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,24 (d, 1H), 7,19 (dd, 2H), 4,40-4,36 (m, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 2,55-2,45 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,65 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **411,20** [M+1].

Пример 29

N-Этил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 29**)



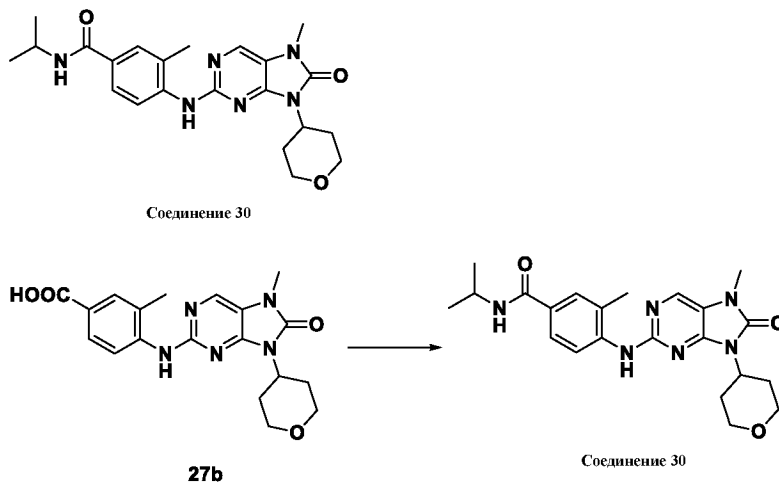
Указанное в заголовке **соединение 29**, *N*-этил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 67 мг, выход 24%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,29 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 5H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,68-1,64 (m, 2H), 1,11 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **411,20** [M+1].

Пример 30

N-Изопропил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 30**)



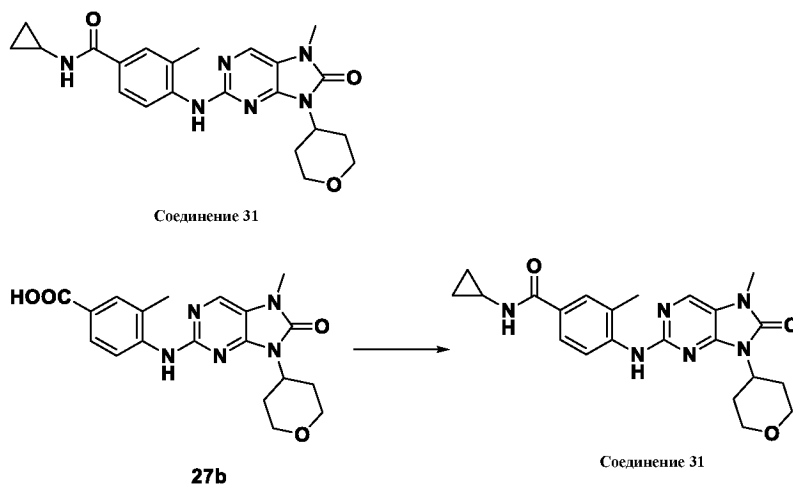
Указанное в заголовке **соединение 30**, *N*-изопропил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 67 мг, выход 23%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,47 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,03 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,11-4,06 (m 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,54-2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,66 (dd, 2H), 1,16 (d, 6H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **425,20** [M+1].

Пример 31

N-Циклопропил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 31**)



Указанное в заголовке **соединение 31**, *N*-циклопропил-3-метил-4-((7-метил-8-

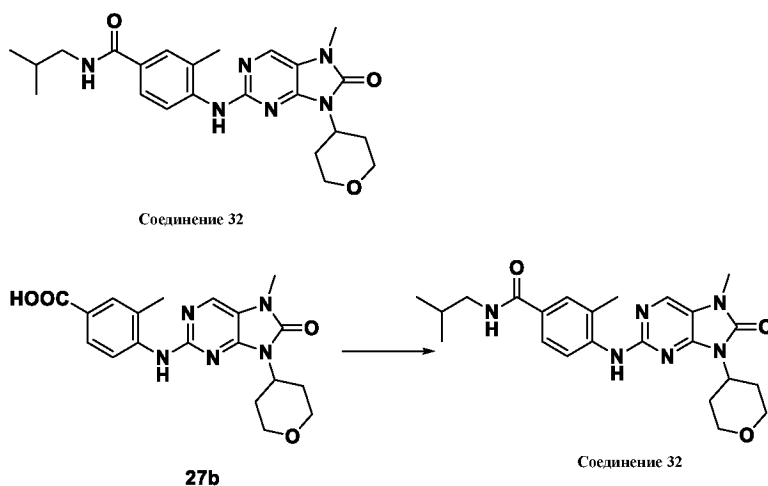
оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 135 мг, выход 46%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,42 (t, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,86-2,80 (m, 1H), 2,57-2,46 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,67 (dd, 2H), 0,69-0,65 (m, 2H), 0,59-0,55 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **423,20** [M+1].

Пример 32

N-Изобутил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 32**)



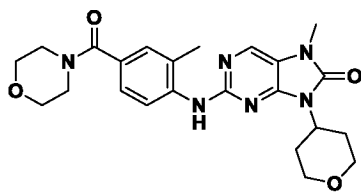
Указанное в заголовке **соединение 32**, *N*-изобутил-3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 21 мг, выход 8%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (t, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,64 (dd, 1H), 4,45-4,37 (m, 1H), 4,97 (dd, 2H), 3,42 (q, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,70 (dd, 2H), 2,57-2,47 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,87-1,80 (m, 1H), 1,67 (dd, 2H), 0,92-0,86 (m, 6H).

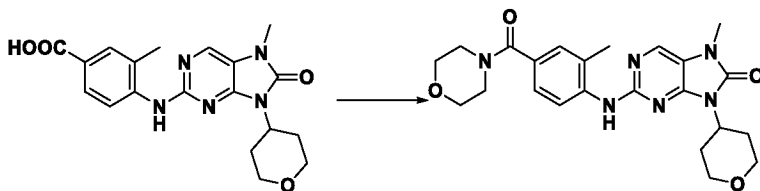
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **439,30** [M+1].

Пример 33

7-Метил-2-((2-метил-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 33**)



Соединение 33



27b

Соединение 33

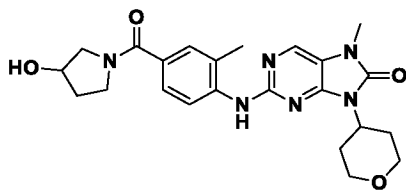
Указанное в заголовке **соединение 33**, 7-метил-2-((2-метил-4-(морфолин-4-карбонил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 21 мг, выход 7,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,19 (dd, 1H), 4,42-4,36 (m, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,59-3,40 (m, 9H), 3,29 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H).

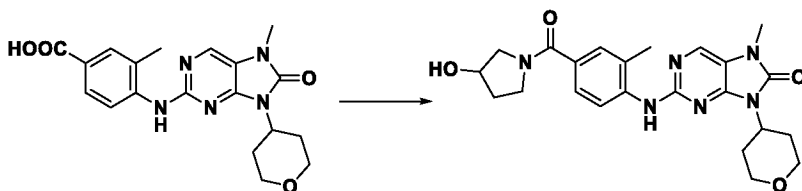
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 453,20 [M+1].

Пример 34

2-((4-(3-Гидроксипирролидин-1-карбонил)-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 34**)



Соединение 34



27b

Соединение 34

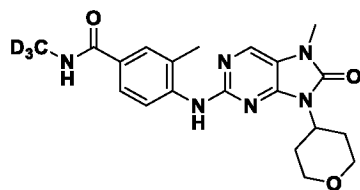
Указанное в заголовке **соединение 34**, 2-((4-(3-гидроксипирролидин-1-карбонил)-2-метилфенил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 65 мг, выход 25%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,49 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,29-7,46 (m, 2H), 5,01-4,91 (m, 1H), 4,43-4,22 (m, 2H), 4,03-3,94 (m, 2H), 3,64-3,37 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 2,55-2,49 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,65 (d, 2H).

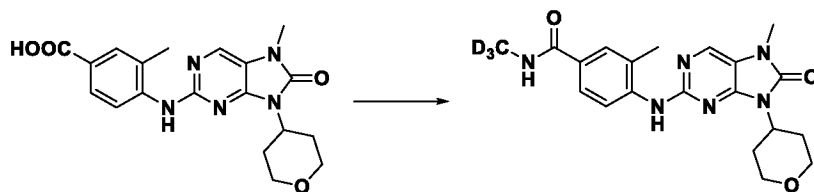
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **453,20** [M+1].

Пример 35

3-Метил-*N*-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 35**)



Соединение 35



27b

Соединение 35

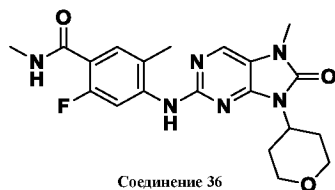
Указанное в заголовке **соединение 35**, 3-метил-*N*-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 65 мг, выход 22%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 27**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,67 (d, 1H), 7,62 (dd, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,97 (dd, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 1,68-1,64 (m, 2H).

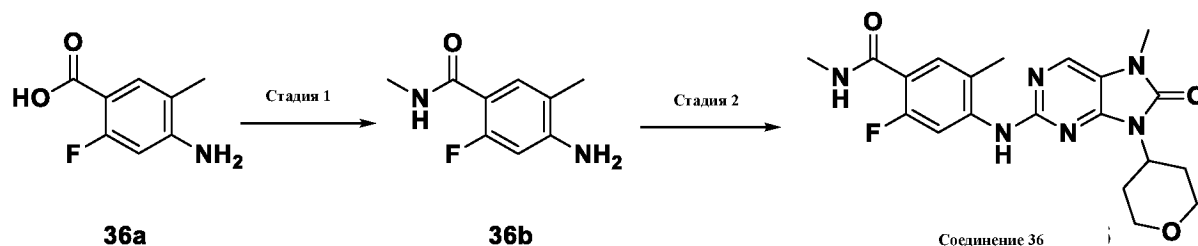
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **400,20** [M+1].

Пример 36

2-Фтор-*N*,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 36**)



Соединение 36



Стадия 1:

4-Амино-2-фтор-*N*,5-диметилбензамид (**36b**)

4-Амино-2-фтор-5-метилбензойную кислоту **36a** (200 мг, 1,18 ммоль) растворяли в тионилхлориде (10 мл). Смесь нагревали до температуры дефлегмации в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении путем выпаривания тионилхлорида, и 10 мл толуола добавляли для удаления избытка тионилхлорида. Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана и получающийся в результате раствор по каплям добавляли к раствору карбоната калия (820 мг, 5,9 ммоль) и метиламина гидрохлорида (399 мг, 5,90 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления дихлорметана и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-фтор-*N*,5-диметилбензамида **36b** (бледно-желтое твердое вещество, 0,2 г, выход 92,84%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,52 (t, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,32(d, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,72 (d, 3H), 2,01 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **183,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Фтор-*N*,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 36**)

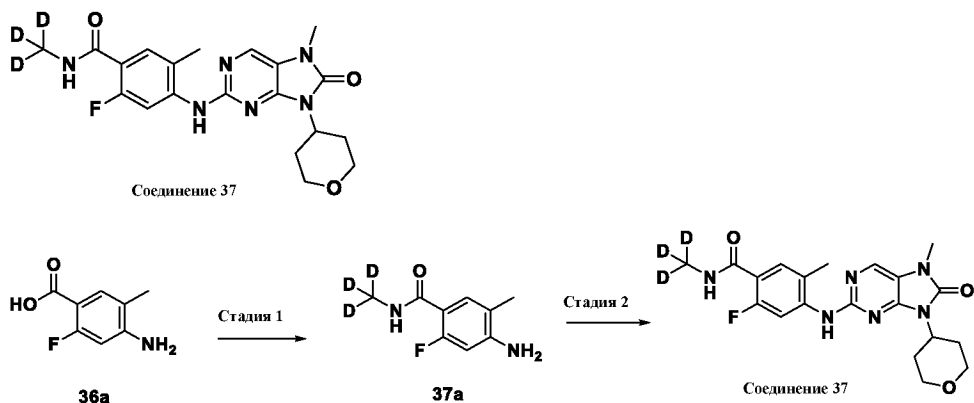
Указанное в заголовке **соединение 36**, 2-фтор-*N*,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 17 мг, выход 14,95%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,98 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,76 (d, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,68 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **415,20** [M+1].

Пример 37

2-Фтор-5-метил-*N*-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 37**)



Стадия 1:

4-Амино-2-фтор-5-метил-*N*-(метил-d3)бензамид (**37a**)

4-Амино-2-фтор-5-метилбензойную кислоту **36a** (200 мг, 1,18 ммоль) растворяли в тионилхлориде (10 мл). Смесь нагревали при температуре дефлегмации с обратным холодильником в течение 1 ч и концентрировали путем выпаривания тионилхлорида и 10 мл толуола добавляли для удаления избытка тионилхлорида. Остаток растворяли в 10 мл дихлорметана и получающийся в результате раствор по каплям добавляли к раствору карбоната калия (820 мг, 5,9 ммоль) и дейтерированного метиламина (200 мг, 5,90 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-фтор-5-метил-*N*-(метил-d3)бензамида **37a** (бледно-желтое твердое вещество, 0,2 г, выход 91,51%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,54-7,46 (m, 1H), 7,32 (d, 1H), 6,32 (d, 1H), 5,65 (s, 2H), 2,01 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **186,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Фтор-5-метил-*N*-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 37**)

Указанное в заголовке **соединение 37**, 2-фтор-5-метил-*N*-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид,

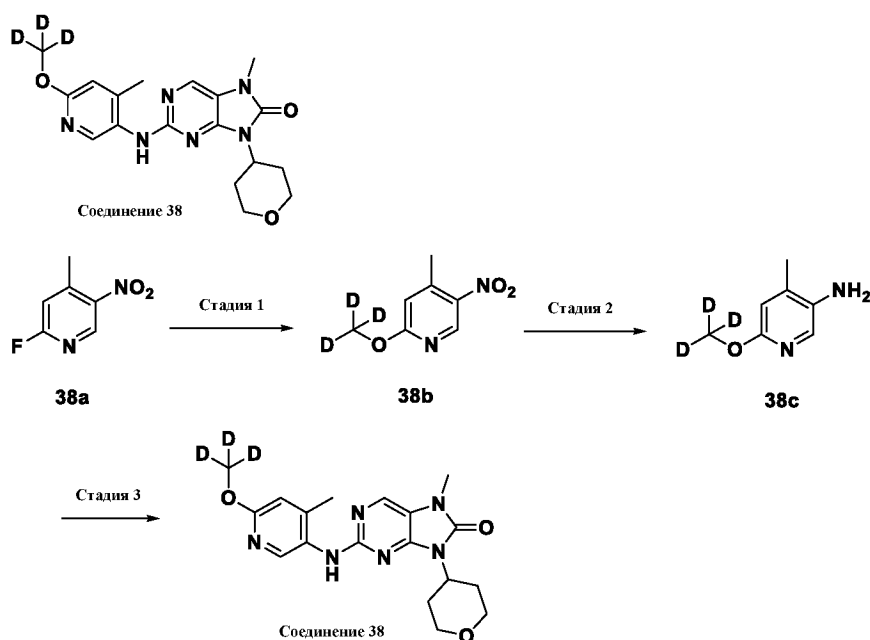
(белое твердое вещество, 15 мг, выход 13,31%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92-7,87 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 4,43 (t, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **418,10** [M+1].

Пример 38

2-((6-(Метокси- d_3)-4-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 38**)



Стадия 1:

2-(Метокси- d_3)-4-метил-5-нитропиридин (**38b**)

2-Фтор-4-метил-5-нитропиридин **38a** (0,5 г, 3,20 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и добавляли карбонат калия (1,33 г, 9,60 ммоль) и дейтерированный метанол (0,21 г, 6,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали 10 мл ацетонитрила. Фильтраты объединяли и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-(метокси- d_3)-4-метил-5-нитропиридина **38b** (белое твердое вещество, 0,4 г, выход 73,03%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,91 (s, 1H), 6,96 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **172,10** [M+1].

Стадия 2:

6-(Метокси-d3)-4-метилпиридин-3-амин (**38c**)

2-(Метокси-d3)-4-метил-5-нитропиридин **38b** (100 мг, 0,58 ммоль) растворяли в этаноле (20 мл) и добавляли железные опилки (163,13 мг, 2,92 ммоль) и уксусную кислоту (20 мкл). Реакционную смесь нагревали до 90°C и реакцию осуществляли в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали 20 мл этанола и очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения 6-(метокси-d3)-4-метилпиридин-3-амин **38c** (желтое твердое вещество, 50 мг, выход 61%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,47 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 2,05 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **142,10** [M+1].

Стадия 3:

2-(((6-(Метокси-d3)-4-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (соединение **38**)

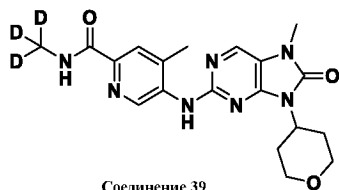
Указанное в заголовке **соединение 38**, 2-(((6-(метокси-d3)-4-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он, (белое твердое вещество, 30 мг, выход 22,73%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,37 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,10 (dd, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,68 (dd, 2H).

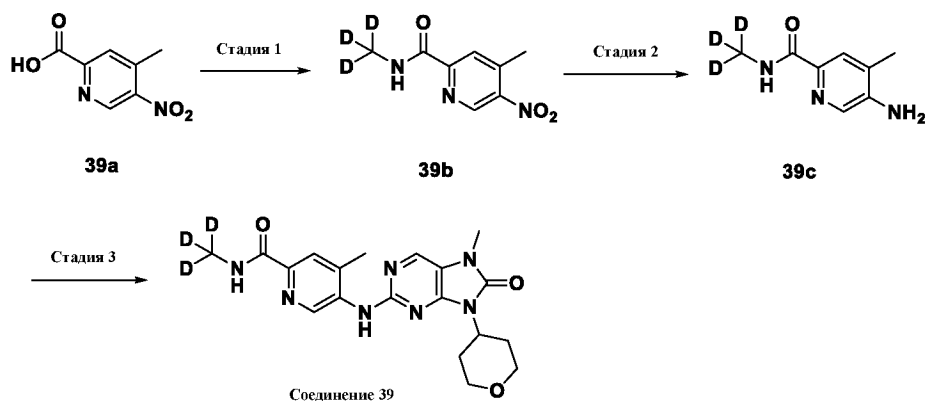
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **374,20** [M+1].

Пример 39

4-Метил-N-(метил-d3)-5-(((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)пиколинамид (соединение **39**)



Соединение 39



Стадия 1:

4-Метил-*N*-(метил- d_3)-5-нитропиколинамид (**39b**)

4-Метил-5-нитропиридин карбоновую кислоту **39a** (430 мг, 2,3 ммоль) и *O*-(7-азабензотриазол-1-ил)-*N,N,N',N'*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (1,04 г, 2,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл). Получающийся в результате раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (11 г, 8,2 ммоль) и метан- d_3 -амин (500 мг, 7,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и органическую фазу отделяли, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи препаративной хроматографии среднего давления с нормальной фазой с получением указанного в заголовке соединения 4-метил-*N*-(метил- d_3)-5-нитропиколинамида **39b** (коричневое твердое вещество, 142 мг, выход 41%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,07 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 2,72 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **199,20** [M+1].

Стадия 2:

5-Амино-4-метил-*N*-(метил- d_3)пиколинамид (**39c**)

4-Метил-*N*-(метил- d_3)-5-нитропиколинамид **39b** (142 мг, 0,71 ммоль) растворяли в 5 мл уксусной кислоты и при перемешивании при 0°C добавляли цинковую пыль. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 5-амино-4-метил-*N*-(метил- d_3)пиколинамида **39c** (желтое твердое вещество, 80 мг, выход 60%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **169,20** [M+1].

Стадия 3:

4-Метил-*N*-(метил-d3)-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинамид (**соединение 39**)

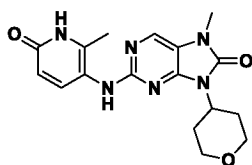
Указанное в заголовке **соединение 39**, 4-метил-*N*-(метил-d3)-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинамид, (белое твердое вещество, 16 мг, выход 21,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,83 (s, 2H), 8,56 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,97 (d, 2H), 3,44-3,34 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,67 (d, 2H).

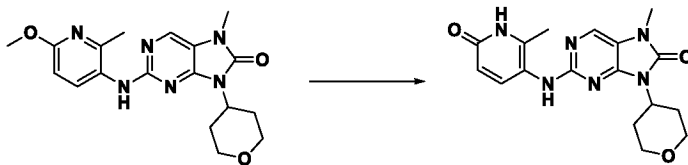
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

Пример 40

7-Метил-2-((2-метил-4-(трифторметил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 40**)



Соединение 40



Соединение 21

Соединение 40

2-((6-Метокси-2-метилпиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, **соединение 21** (400 мг, 1,08 ммоль), хлорид лития (228,88 мг, 5,40 ммоль) и *пара*-толуолсульфоновую кислоту (1,03 г, 5,40 ммоль) растворяли в ДМФА (диметилформамид) (10 мл) и смесь перемешивали при 120°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 40**, 7-метил-2-((2-метил-4-(трифторметил)фенил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (белое твердое вещество, 200 мг, выход 51,97%).

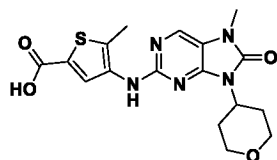
¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,31 (d, 1H), 6,12 (d, 1H), 4,38-4,31 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,57-2,42 (m, 2H),

2,07 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H).

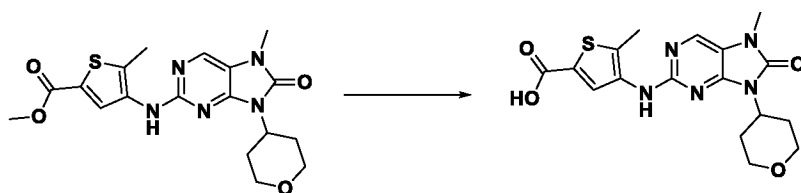
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **357,20** [M+1].

Пример 41

5-Метил-4-[(7-метил-9-(оксепан-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоновая кислота (**соединение 41**)



Соединение 41



Соединение 22

Соединение 41

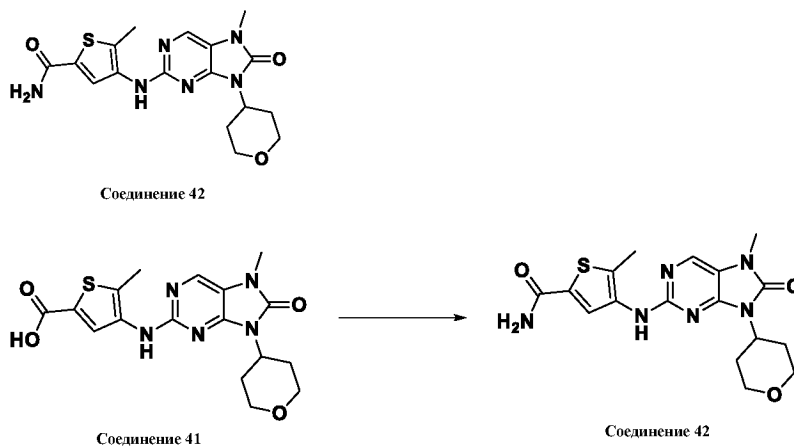
5-Метил-4-[(7-метил-9-(оксетан-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоксилат, соединение **22**, (0,78 г, 1,93 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и воде (10 мл) и добавляли гидроксид лития (0,09 г, 3,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до приблизительно 5 при помощи 6 н соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке **соединения 41**, 5-метил-4-[(7-метил-9-(оксепан-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоновой кислоты (коричневое твердое вещество, 0,4 г, выход 53,22%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,80 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,96 (dd, 2H), 3,39 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **390,10** [M+1].

Пример 42

5-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)тиофен-2-карбоксамид (**соединение 42**)



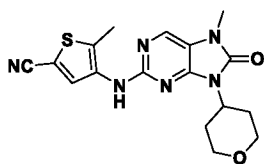
5-Метил-4-[(7-метил-9-(оксепан-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоновую кислоту, **соединение 41**, (0,3 г, 0,77 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (20 мл) и добавляли каталитическое количество *N,N*-диметилформамида. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и перемешивали в течение 5 мин и по каплям к смеси добавляли оксалил дихлорид (0,1 мл, 1,16 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и твердое вещество собирали и добавляли к 11 мл дихлорметана/аммиака (10:1) в ледяной бане. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением указанного в заголовке **соединения 42**, 5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)тиофен-2-карбоксамид (белое твердое вещество, 140 мг, выход 46%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,73 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,95 (dd, 2H), 3,40 (t, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,65 (dd, 2H).

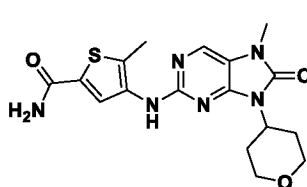
ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **389,20** [M+1].

Пример 43

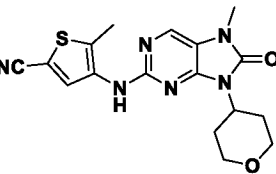
5-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)тиофен-2-карбонитрил (**соединение 43**)



Соединение 43



Соединение 41



Соединение 43

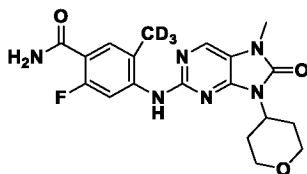
5-Метил-4-[(7-метил-9-(оксетан-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбоксамид, **соединение 41**, (80 мг, 0,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли пиридин (70 мг, 0,84 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (130 мг, 0,63 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили метанолом (10 мл) и концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии среднего давления (30% вода/ацетонитрил) с получением указанного в заголовке **соединения 43**, 5-метил-4-[(7-метил-9-(4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино]тиофен-2-карбонитрила (бледно-желтое твердое вещество, 20 мг, выход 25,71%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,02 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 4,43-4,36 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,38 (s, 3H), 1,67-1,64 (m, 2H).

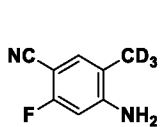
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **371,10** [M+1].

Пример 44

2-Фтор-5-(метил- d_3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 44**)

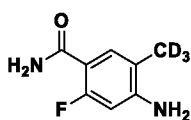


Соединение 44



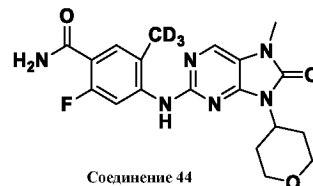
44a

Стадия 1



44b

Стадия 2



Соединение 44

Стадия 1:

4-Амино-2-фтор-5-(метил-d3)бензамид (**44b**)

4-Амино-2-фтор-5-(метил-d3)бензонитрил **44a** (678 мг, 4,72 ммоль) растворяли в ДМСО (диметилсульфоксид) (2 мл) и медленно по каплям при перемешивании при комнатной температуре добавляли перекись водорода (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в очищенную воду (15 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении для удаления растворителя и посредством этого получали указанное в заголовке соединение 4-амино-2-фтор-5-(метил-d3)бензамид **44b** (желтое твердое вещество, 609 мг, выход 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,38 (d, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,33 (d, 1H), 5,68 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 172,10 [M+1].

Стадия 2:

2-Фтор-5-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 44**)

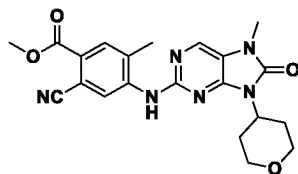
Указанное в заголовке **соединение 44**, 2-фтор-5-(метил-d3)-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид, (бледно-желтое твердое вещество, 120 мг, выход 27%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,52 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,44-3,35 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H).

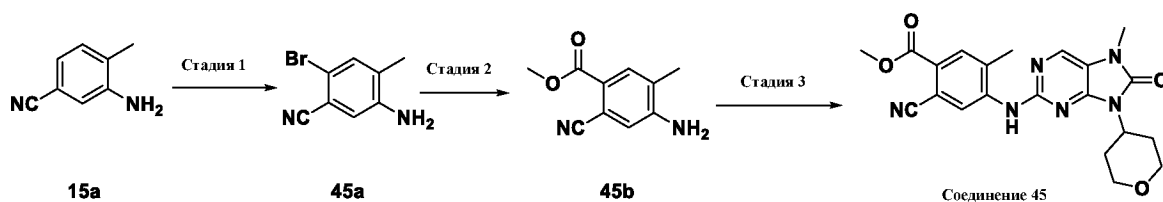
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 404,20 [M+1].

Пример 45

2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензоат (**соединение 45**)



Соединение 45



Стадия 1:

5-Амино-2-бром-4-метилбензонитрил (**45a**)

5-Амино-4-метилбензонитрил **15a** (2,5 г, 18,9 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл) и добавляли NBS (N-бромсукцинимид) (3,37 г, 18,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в очищенную воду (100 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 5-амино-2-бром-4-метилбензонитрила **45a** (желтое твердое вещество, 3,5 г, выход 87,5%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **210,90** [M+1].

Стадия 2:

Метил 4-амино-2-циано-5-метилбензоат (**45b**)

5-Амино-2-бром-4-метилбензонитрил **45a** (3,5 г, 16,6 ммоль) растворяли в толуоле (15 мл) и метаноле (15 мл), и добавляли 4-диметиламинопиридин (2,0 г, 16,6 ммоль), ацетат палладия (II) (186 мг, 0,83 ммоль) и (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфан) (961 мг, 1,66 ммоль). Систему 4 раза продували азотом. Октакарбонат дикобальта (2,84 г, 8,3 ммоль) быстро выливали в реакционную смесь и получающуюся в результате смесь кипятили с обратным холодильником при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения метил 4-амино-2-циано-5-метилбензоата **45b** (желтое твердое вещество, 500 мг, выход 15,9%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **191,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензоат (**соединение 45**)

Указанное в заголовке **соединение 45**, 2-циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензоат, (бледно-

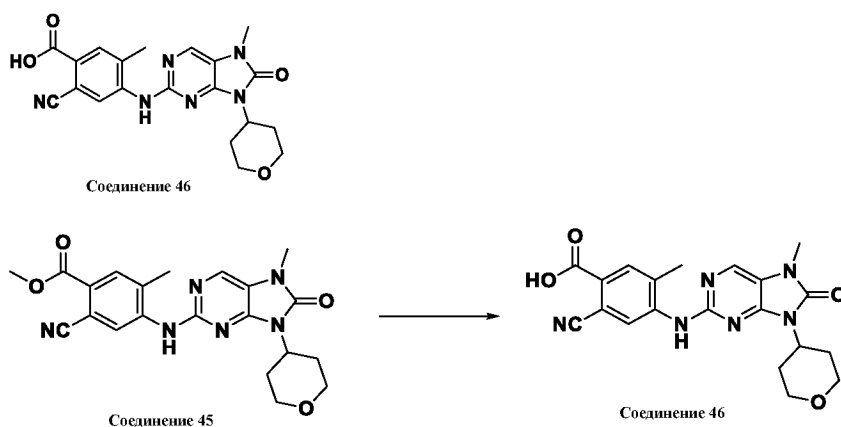
желтое твердое вещество, 502 мг, выход 45%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,92 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 4,00-3,95 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,47-3,42 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,67-2,50 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **423,20** [M+1].

Пример 46

2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензойная кислота (**соединение 46**)



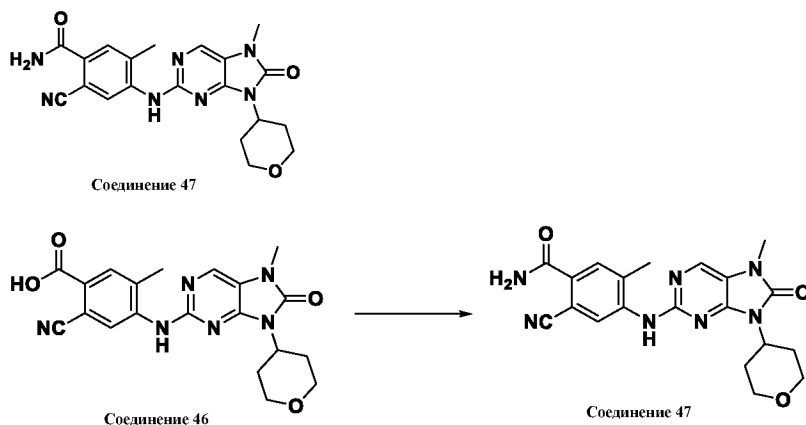
2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензоат, **соединение 45**, (200 мг, 0,47 ммоль) добавляли к смеси тетрагидрофурана (2 мл) и воды (2 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (94 мг, 2,35 ммоль). Получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси подводили до приблизительно 5 при помощи концентрированной соляной кислоты в ледяной бане и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке **соединения 46**, 2-циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензойной кислоты (бледно-желтое твердое вещество, 90 мг, выход 47%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,39 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,24 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,57-2,55 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,73-1,68 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **409,20** [M+1].

Пример 47

2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 47**)



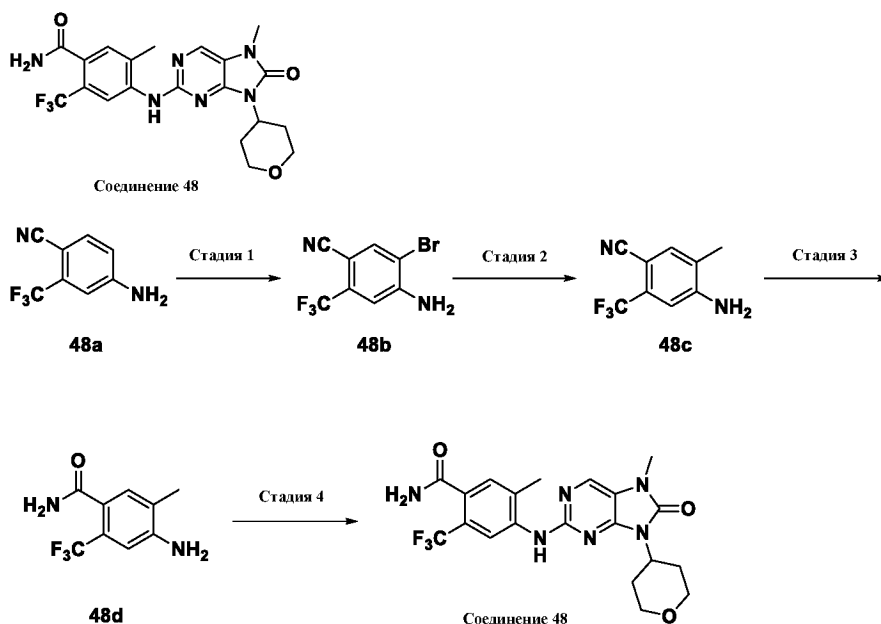
2-Циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензойную кислоту, **соединение 46**, (75 мг, 0,183 ммоль) добавляли к 2 мл тетрагидрофурана, затем добавляли HATU (1-бис(диметиламино)метил-1*H*-1,2,3-триазоло-4,5-*b*-пиридиновый-3-оксид-гексафторфосфат) (104 мг, 0,275 ммоль) и триэтиламин (28 мг, 0,275 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, и затем медленно добавляли по каплям 2 мл аммиака в растворе 1,4-диоксана (0,5 М в 1,4-диоксане). Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке **соединения 47**, 2-циано-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (бледно-желтое твердое вещество, 42 мг, выход 56%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 2H), 3,49-3,38 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,72-1,67 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **408,20** [$M+1$].

Пример 48

5-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-(трифторметил)бензамид (**соединение 48**)



Стадия 1:

4-Амино-5-бром-2-(трифторметил)бензонитрил (**48b**)

4-Амино-2-трифторметилбензонитрил **48a** (1,1 г, 5,9 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), и добавляли NBS (1,05 г, 5,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и контролировали при помощи ТСХ. Реакционную смесь выливали в очищенную воду (100 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-5-бром-2-(трифторметил)бензонитрила **48b** (желтое твердое вещество, 1,5 г, выход 96,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,14 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,90 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **264,90** [M+1].

Стадия 2:

4-Амино-5-метил-2-(трифторметил)бензонитрил (**48c**)

4-Амино-5-бром-2-(трифторметил)бензонитрил **48b** (1,5 г, 5,66 ммоль) добавляли к смеси 1,4-диоксана (20 мл) и воды (4 мл) и добавляли метилбороновую кислоту (3,4 г, 56,6 ммоль), карбонат калия (2,3 г, 17 ммоль) и [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий (417 мг, 0,57 ммоль). Систему 4 раза продували азотом и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-5-метил-2-(трифторметил)бензонитрила **48c**

(желтое твердое вещество, 850 мг, выход 75,2%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **201,20** [M+1].

Стадия 3:

4-Амино-5-метил-2-(трифторметил)бензамид (**48d**)

4-Амино-2-трифторметил-5-метил-бензонитрил **48c** (850 мг, 4,25 ммоль) растворяли в ДМСО (2 мл) и добавляли карбонат калия (117 мг, 0,85 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям при комнатной температуре перекиси водорода (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в очищенную воду (15 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-5-метил-2-(трифторметил)бензамида **48d** (желтое твердое вещество, 312 мг, выход 33,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **219,20** [M+1].

Стадия 4:

5-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-(трифторметил)бензамид (**соединение 48**)

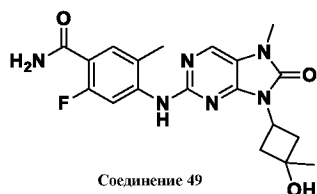
Указанное в заголовке **соединение 48**, 5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-(трифторметил)бензамид, (бледно-желтое твердое вещество, 25 мг, выход 8,0%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

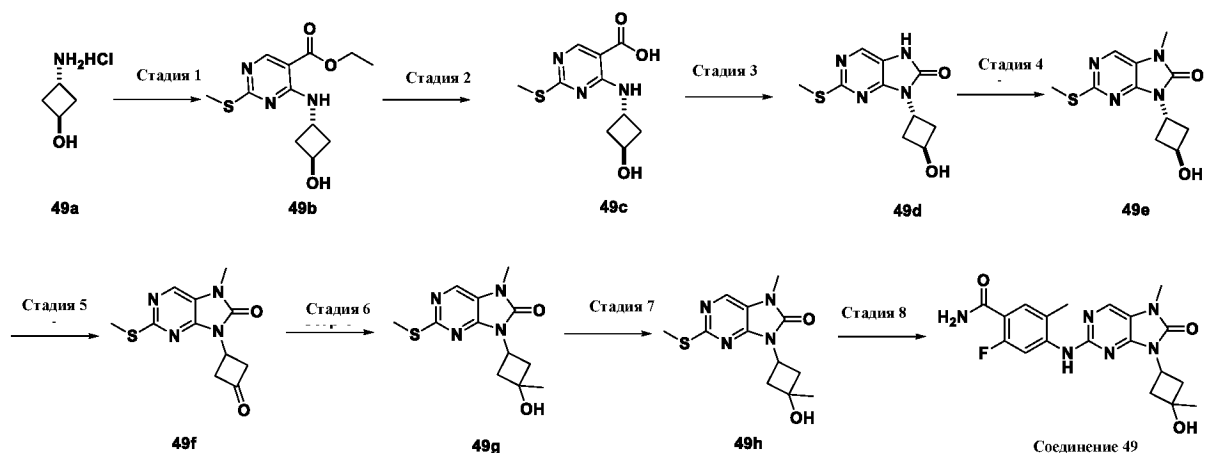
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,44-4,36 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,50-3,35 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,47-2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,75-1,59 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **451,20** [M+1].

Пример 49

2-Фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 49**)





Стадия 1:

Этил 4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**49b**)

транс-3-Аминоциклобутан-1-ол гидрохлорид **49a** (15,00 г, 303,45 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (41,92 г, 303,45 ммоль) и этил 4-хлор-2-метилтио-5-пиримидинкарбоксилат (28,24 г, 121,38 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли большое количество воды и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата **49b** (белое твердое вещество, 30 г, выход 87,23%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,60-4,55 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 3H), 2,47 (s, 3H), 2,24 (t, 4H), 1,30 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 284,10 [M+1].

Стадия 2:

4-((*транс*-3-Гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновая кислота (**49c**)

Этил 4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **49b** (30 г, 105,88 ммоль) растворяли в смеси метанол/вода (150 мл/150 мл) и добавляли гидроксид натрия (6,4 г, 158,82 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания

метанола и pH подводили до приблизительно 4 при помощи 2 н. HCl и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновой кислоты **49c** (белое твердое вещество, 25 г, выход 92,49%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,28 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,55-4,61 (m, 1H), 4,23-4,33 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,20-2,26 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **256,10** [M+1].

Стадия 3:

9-(*транс*-3-Гидроксициклобутил)-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**49d**)
4-((*транс*-3-Гидроксициклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновую кислоту **49c** (25 г, 97,93 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (250 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (11,89 г, 117,51 ммоль) и дифенилфосфорил азид (32,34 г, 117,51 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, нагревали до 90°C и кипятили с обратным холодильником в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции воду добавляли к реакционной смеси и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения 9-(*транс*-3-гидроксициклобутил)-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **49d** (белое твердое вещество, 20 г, выход 80,95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,30 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 5,07-4,99 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 1H), 3,07-3,00 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 253,10 [M+1].

Стадия 4:

9-(*транс*-3-Гидроксициклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**49e**)

9-(*транс*-3-Гидроксициклобутил)-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **49d** (18 г, 71,35 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (300 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (9 г, 71,35 ммоль) и карбонат цезия (23,25 г, 71,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно по каплям при перемешивании добавляли в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом.

Органический слой концентрировали и перекристаллизовывали из метанола с получением указанного в заголовке соединения 9-(*транс*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **49e** (белое твердое вещество, 16 г, выход 84,21%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,29 (s, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,09-5,01 (m, 1H), 4,56-4,52 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,06-2,97 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 2,27-2,21 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 267,10 [M+1].

Стадия 5:

7-Метил-2-(метилтио)-9-(3-оксоциклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**49f**)

9-(*транс*-3-Гидроксициклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **49e** (2,0 г, 7,51 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл), при перемешивании при комнатной температуре добавляли периодинан Десса-Мартина (4,78 г, 11,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции в реакционную смесь добавляли насыщенный бикарбонат натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и кристаллизовали с получением указанного в заголовке соединения 7-метил-2-(метилтио)-9-(3-оксоциклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **49f** (белое твердое вещество, 1,58 г, выход 79,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 253,10 [M+1].

Стадия 6:

9-(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**49g**)

7-Метил-2-(метилтио)-9-(3-оксоциклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **49f** (1,07 г, 4,05 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (10 мл) и медленно при перемешивании при 0°C добавляли 3М метилмагния бромид (4,7 мл, 14,17 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 120:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **49g** (белое твердое вещество, 820 мг, выход 72,25%).

^1H ЯМР (600 МГц, DMSO-d_6) δ 8,29 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,02-2,96 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,33 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 281,10 $[\text{M}+1]$.

Стадия 7:

9-(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилсульфинил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**49h**)

9-(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **49g** (710 мг, 2,53 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (568 мг, 3,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли насыщенный бикарбонат натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилсульфинил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **49h** (белое твердое вещество, 200 мг, выход 26,65%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 297,10 $[\text{M}+1]$.

Стадия 8:

2-Фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (соединение 49)

9-(3-Гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-2-(метилсульфинил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **49h** (100 мг, 0,34 ммоль) и промежуточное соединение 2 4-амино-3-метил-2-фторбензамид (284 мг, 1,69 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), и добавляли карбонат цезия (330 мг, 1,01 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл очищенной воды и экстрагировали этилацетатом. После фильтрования полученное вещество очищали при помощи очистки с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке 2-фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида, **соединение 49-1** (белое твердое вещество, 12 мг, выход 8,88%) и **соединение 49-2** (белое твердое вещество, 20 мг, выход 14,80%).

Соединение 49-1:

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,07-2,98 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,35-2,30 (m, 2H), 1,36 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

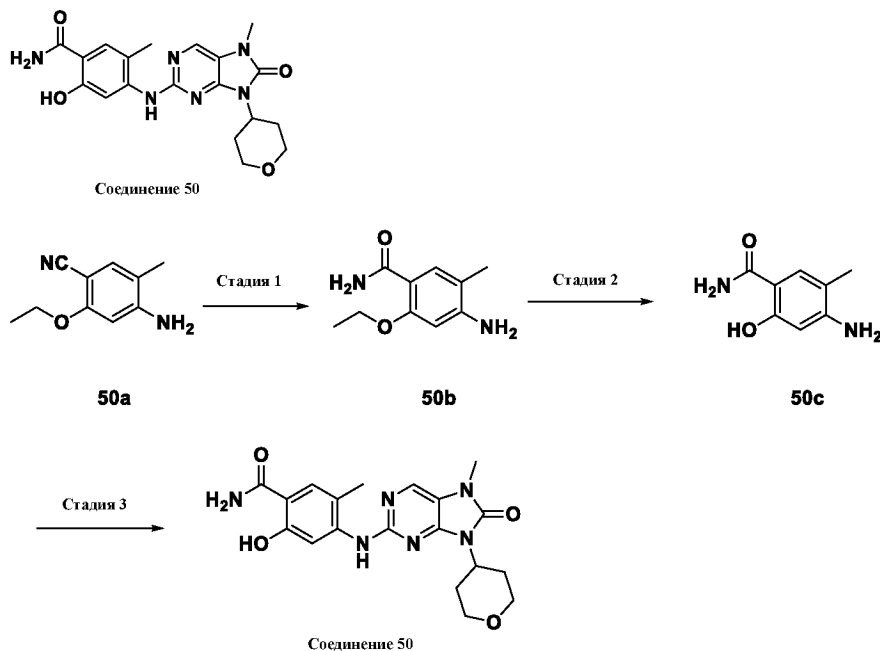
Соединение 49-2:

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,05-2,97 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 2H), 1,35 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

Пример 50

2-Гидрокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 50**)



Стадия 1:

4-Амино-2-этокси-5-метилбензамид (**50b**)

4-Амино-2-этокси-5-метилбензонитрил **50a** (1,0 г, 5,67 ммоль) растворяли в смеси растворителей этанола (15 мл) и диметилсульфоксида (1 мл) и добавляли 1 н. раствор гидроксида натрия (3 мл) с последующим медленным добавлением по каплям при комнатной температуре перекиси водорода (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в насыщенный раствор сульфита натрия (20 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и большие количества твердого

вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили на роторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-этокси-5-метилбензамида **50b** (желтое твердое вещество, 510 мг, выход 48,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,53 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,47 (s, 2H), 4,04 (q, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,37 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **195,20** [M+1].

Стадия 2:

4-Амино-2-гидрокси-5-метилбензамид (**50c**)

4-Амино-2-этокси-5-метилбензамид **50b** (510 мг, 2,63 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли раствор трибромид бора (13,1 мл, 1М в ТГФ (тетрагидрофуран)). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли этилацетат (20 мл) и насыщенный раствор хлорида аммония (20 мл) и получающуюся в результате смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Органическую фазу экстрагировали, концентрировали, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-гидрокси-5-метилбензамида **50c** (желтое твердое вещество, 350 мг, выход 80,1%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,26 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,50 (s, 2H), 1,96 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **167,20** [M+1].

Стадия 3:

2-Гидрокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 50**)

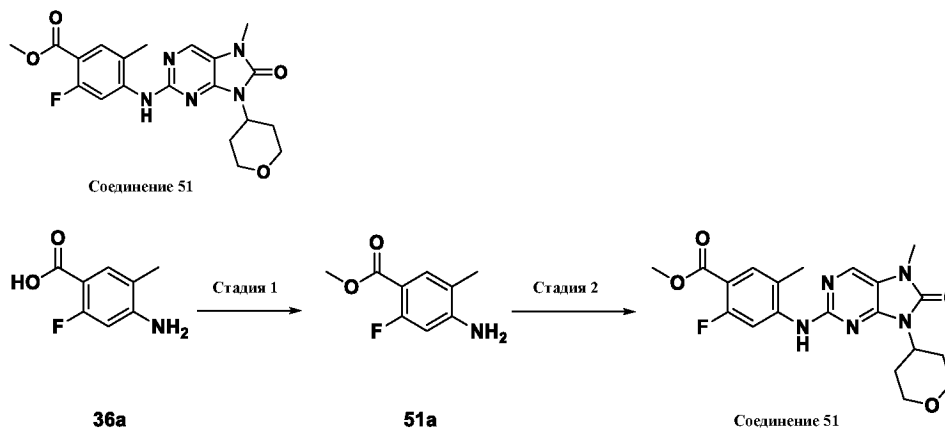
Указанное в заголовке **соединение 50**, 2-гидрокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 35 мг, выход 46,9%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,87 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,16-8,13 (m, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,47-4,39 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,48-3,37 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,57-2,48 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,70-1,64 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **399,20** [M+1].

Пример 51

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)метилбензоат (**соединение 51**)



Стадия 1:

Метил 4-амино-2-фтор-5-метилбензоат (**51a**)

4-Амино-2-фтор-5-метилбензойную кислоту **36a** (1,0 г, 5,91 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл) и добавляли 4 капли концентрированной серной кислоты. Реакционную смесь нагревали до 60°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия (20 мл) и экстрагировали этилацетатом, и органические фазы объединяли, однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (РЕ:ЕА (об./об.) = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения метил 4-амино-2-фтор-5-метилбензоата **51a** (бледно-желтое твердое вещество, 0,8 г, выход 43,7%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **184,20** [M+1].

Стадия 2:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)метилбензоат (**соединение 51**)

Указанное в заголовке **соединение 51**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)метилбензоат, (белое твердое вещество, 239 мг, выход 79,8%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

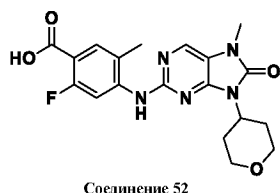
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,62 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,69 (d, 1H),

4,49-4,41 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,17 (s, 3H), 2,65-2,50 (m, 2H), 1,74-1,65 (m, 2H).

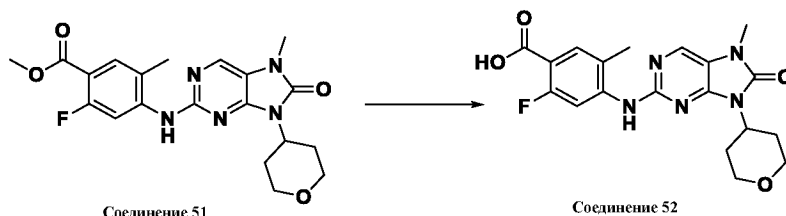
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **402,20** [M+1].

Пример 52

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензойная кислота (**соединение 52**)



Соединение 52



Соединение 51

Соединение 52

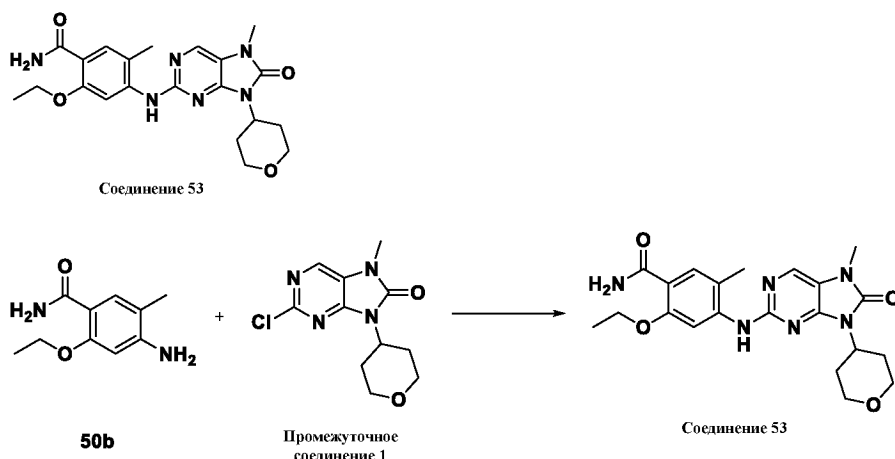
2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)метилбензоат, **соединение 51**, (300 мг, 0,75 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли раствор гидроксида натрия (80 мг в 3 мл воды). Реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси подвели до приблизительно 5 при помощи 2 н. соляной кислоты и концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана, и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 52**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензойной кислоты (белое твердое вещество, 162 мг, выход 56,0%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 9,14 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,71 (d, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,67-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,76-1,67 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **388,20** [M+1].

Пример 53

2-Этокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 53**)



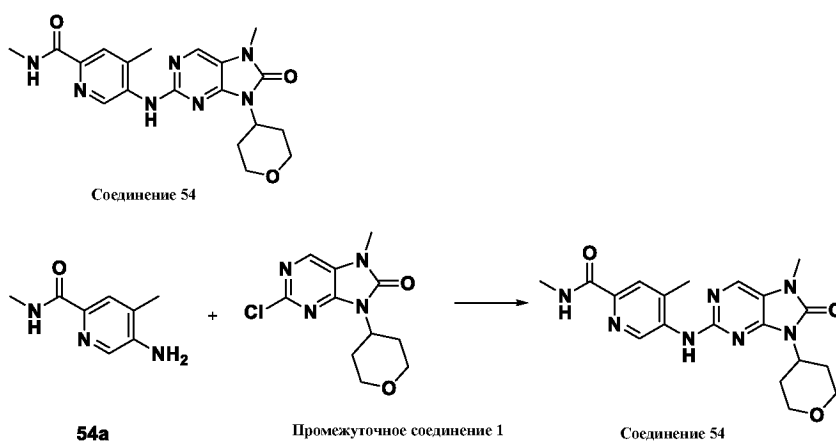
Указанное в заголовке **соединение 53**, 2-этокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид, (бледно-желтое твердое вещество, 35 мг, выход 12,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,38 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,17 (q, 2H), 3,98-3,95 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,41 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 413,20 $[M+1]$.

Пример 54

N,4-Диметил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинамид (**соединение 54**)



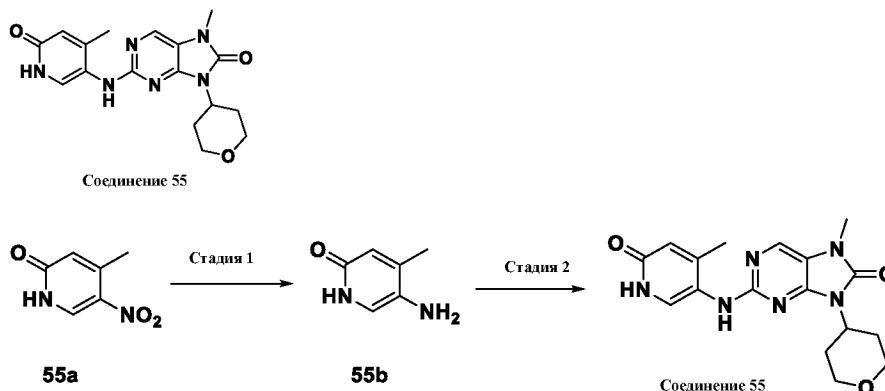
Указанное в заголовке **соединение 54**, *N*,4-диметил-5-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)пиколинамид, (бледно-желтое твердое вещество, 30 мг, выход 23,2%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,84 (s, 1H), 8,93 (d, 2H), 8,26 (d, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,83 (d, 3H), 2,43-2,37 (m, 5H), 2,15 (s, 3H), 1,68 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **398,10** [M+1].

Пример 55

7-Метил-2-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 55**)



Стадия 1:

5-Амино-4-метилпиридин-2(1H)-он (**55b**)

4-Метил-5-нитропиридин-2(1H)-он **55a** (5,0 г, 32,44 ммоль) и железные опилки (9,0 г, 162,2 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и тщательно перемешивали со смесью этанол/вода=10/1 (110 мл), и затем по каплям добавляли соляную кислоту (7 мл, 2 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали соответствующим количеством этанола. Фильтрат концентрировали, pH подвели до приблизительно 8 насыщенным бикарбонатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения 5-амино-4-метилпиридин-2(1H)-она **55b** (темно зеленое твердое вещество, 2,5 г, выход 62,08%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,63 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,06 (s, 2H), 2,02 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **125,10** [M+1].

Стадия 2:

7-Метил-2-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**соединение 55**)

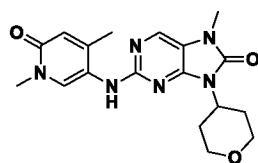
2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **55b** (200 мг, 0,74 ммоль), 5-амино-4-метилпиридин-2(1*H*)-он (185 мг, 1,48 ммоль), карбонат цезия (525 мг, 1,48 ммоль) и Brettphos G3 Pd (67 мг, 0,074 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу с последующим добавлением 1,4-диоксана (20 мл). Систему трижды продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке **соединения 55**, 7-метил-2-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (желтое твердое вещество, 38 мг, выход 10,02%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,29 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,40-4,32 (m, 1H), 3,97-3,93 (m, 2H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,64-1,60 (m, 2H).

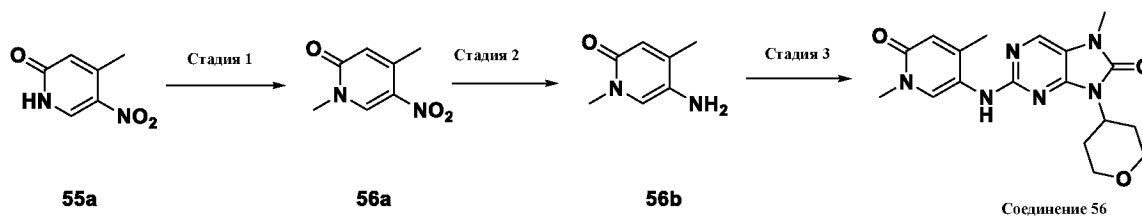
ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **357,20** [M+1].

Пример 56

2-((1,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 56**)



Соединение 56



Стадия 1:

1,4-Диметил-5-нитро-3,4-дигидропиридин-2-2(1*H*)-он (**56a**)

4-Метил-5-нитропиридин-2(1*H*)-он **55a** (5,0 г, 32,44 ммоль) и карбонат калия (9,0 г, 48,66 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и тщательно перемешивали с ДМФА, и по каплям при 0°C добавляли йодметан (3 мл, 64,88 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь

фильтровали, фильтрат экстрагировали водой и этилацетатом, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1,4-диметил-5-нитро-3,4-дигидропиридин-2-2(1*H*)-она **56a** (желтое твердое вещество, 5,2 г, выход 95,41%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,62 (s, 1H), 6,39 (s, 1H), 3,63 (s, 3H), 2,56-2,53 (m, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **169,10** [M+1].

Стадия 2:

5-Амино-1,4-диметилпиридин-2(1*H*)-он (**56b**)

1,4-Диметил-5-нитропиридин-2(1*H*)-он **56a** (5,2 г, 30,92 ммоль) и железные опилки (9,0 г, 154,62 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и тщательно перемешивали со смесью этанол/вода (об./об.=10/1, 110 мл), и затем добавляли соляную кислоту (10 мл, 2 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при 85°C в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали соответствующим количеством этанола. Фильтрат концентрировали, рН подводили до приблизительно 8 насыщенным бикарбонатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения 5-амино-1,4-диметилпиридин-2(1*H*)-она **56b** (темно зеленое твердое вещество, 2,5 г, выход 58,55%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 6,88 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,81 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,03 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **141,10** [M+1].

Стадия 3:

2-((1,4-Диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пуридин-8-он (**соединение 56**)

2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пуридин-8-он **56b** (200 мг, 0,74 ммоль), 5-амино-1,4-диметил-3,4-дигидропиридин-2(1*H*)-он (206 мг, 1,48 ммоль), карбонат цезия (525 мг, 1,48 ммоль) и Brettphos G3 Pd (67 мг, 0,074 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу с последующим добавлением 1,4-диоксана (20 мл). Систему трижды продували азотом и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной

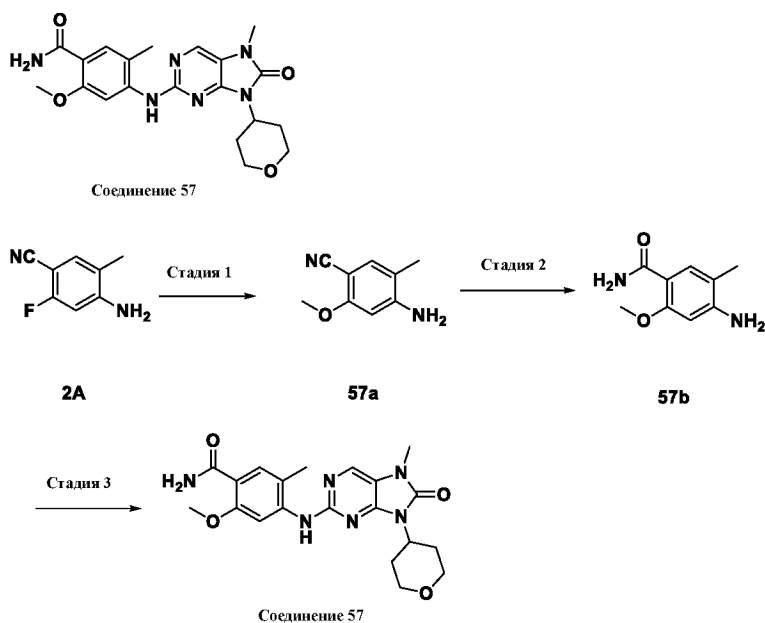
хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке **соединения 56**, 7-метил-2-((4-метил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)амино)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (желтое твердое вещество, 97 мг, выход 35,36%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,26 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,42 (d, 2H), 3,38 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 2,54-2,44 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 1,65-1,62 (m, 2H).

$$\text{ЖХ-МС } m/z \text{ (ИРЭ)} = 371,20 [M+1].$$

Пример 57

2-Метокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 57**)



Стадия 1:

4-Амино-2-метокси-5-метилбензонитрил (**57a**)

4-Амино-2-фтор-5-метилбензонитрил **2A** (1,0 г, 6,67 ммоль) растворяли в смеси метанола (10 мл) и очищенной воды (2 мл), и затем добавляли гидроксид калия (1,50 г, 26,68 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 20 мл очищенной воды и получающуюся в результате смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и затем 3 раза экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии

(петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 5:1) с получением 4-амино-2-метокси-5-метилбензонитрила **57a** (белое твердое вещество, 300 мг, выход 27,8%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **163,10** [M+1].

Стадия 2:

4-Амино-2-метокси-5-метилбензамид (**57b**)

4-Амино-2-метокси-5-метилбензонитрил **57a** (300 мг, 1,85 ммоль) и карбонат калия (51 мг, 0,37 ммоль) растворяли в ДМСО (1 мл) и смесь медленно при комнатной температуре по каплям добавляли с перекисью водорода (2 мл) и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в очищенную воду (10 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-метокси-5-метилбензамида **57b** (желтое твердое вещество, 256 мг, выход 76,7%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **181,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Метокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 57**)

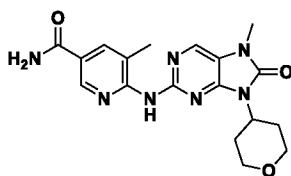
Указанное в заголовке **соединение 57**, 2-метокси-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид, (белое твердое вещество, 35 мг, выход 12,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,39 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,47-4,41 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,44-3,38 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,60-2,52 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,68 (d, 2H).

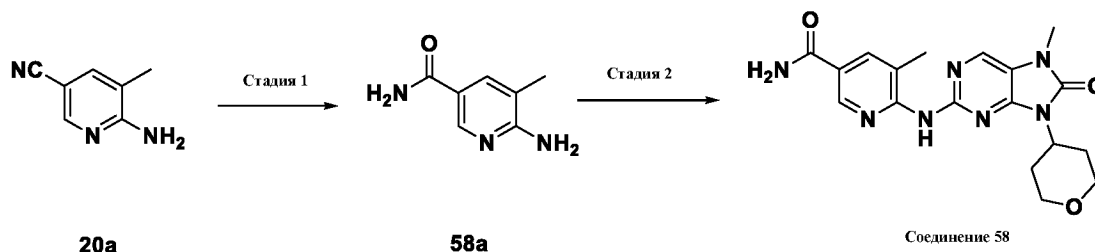
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **413,20** [M+1].

Пример 58

5-Метил-6-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)никотинамид (**соединение 58**)



Соединение 58



Стадия 1:

6-Амино-5-метилникотинамид (**58a**)

6-Амино-5-метилникотинитрил **20a** (300 мг, 2,2 ммоль) и карбонат калия (46 мг, 0,33 ммоль) растворяли в 1 мл диметилсульфоксида и 300 мкл перекиси водорода добавляли в ледяной бане. Затем реакционную смесь постепенно нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 5 мл воды и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре концентрировали досуха при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 6-амино-5-метилникотинамида **58a** (белое твердое вещество, 200 мг, выход 58%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,34 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 2,04 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **152,10** [M+1].

Стадия 2:

5-Метил-6-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)никотинамид (**соединение 58**)

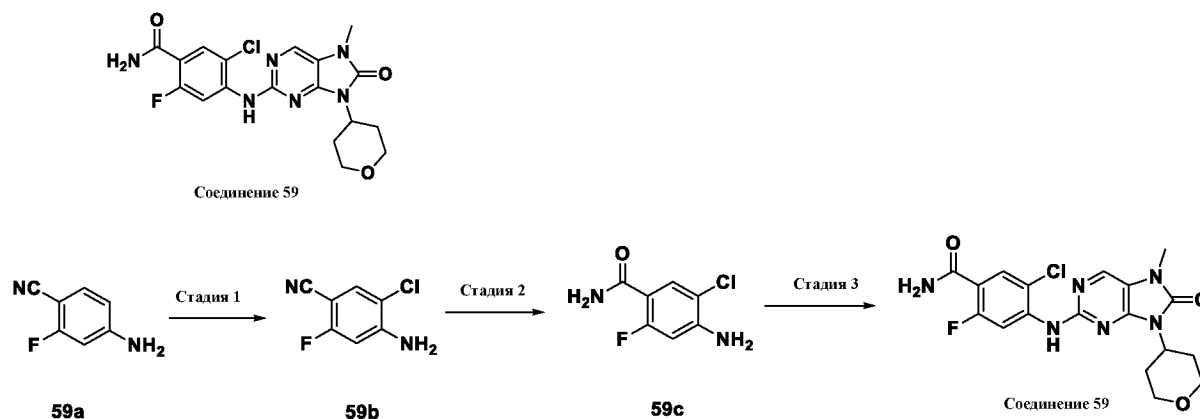
Указанное в заголовке **соединение 58**, 5-метил-6-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)никотинамид, (белое твердое вещество, 17 мг, выход 13,1%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 1**.

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 9,19 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 1H), 3,94 (dd, 2H), 3,40-3,30 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,50 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,63 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **384,20** [M+1].

Пример 59

5-Хлор-2-фтор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 59**)



Стадия 1:

4-Амино-5-хлор-2-фторбензонитрил (**59b**)

4-Амино-2-фторбензонитрил **59a** (10,0 г, 73,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и *N*-хлорсукцинимид (10,79 г, 80,81 ммоль) добавляли в ледяной бане. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали непосредственно в 400 мл воды и экстрагировали 200 мл этилацетата; органический слой собирали, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-5-хлор-2-фторбензонитрила **59b** (белое твердое вещество, 6 г, выход 46,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,79-7,77 (m, 2H), 6,78 (s, 2H), 6,66 (d, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 171,10 [$\text{M}+1$].

Стадия 2:

4-Амино-5-хлор-2-фторбензамид (**59c**)

4-Амино-5-хлор-2-фторбензонитрил **59b** (500 мг, 2,93 ммоль) растворяли в 1М гидроксиде натрия (14,66 мл) и метаноле (1,19 мл). Раствор нагревали до 40°C и затем по каплям добавляли 30% перекись водорода (0,3 мл). Реакционную смесь приводили в реакцию в течение 16 ч при поддержании температуры. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили и концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-5-хлор-2-фторбензамида **59c** (280 мг, белое твердое вещество, выход 50,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 7,57 (d, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 6,53 (d, 2H),

6,18 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **189,10** [M+1].

Стадия 3:

5-Хлор-2-фтор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 59**)

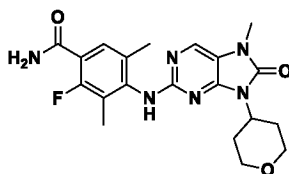
4-Амино-5-хлор-2-фторбензамид **59с** (280,74 мг, 1,49 ммоль), 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, **промежуточное соединение 1** (200 мг, 0,74 ммоль), карбонат цезия (485 мг, 1,49 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (67,4 мг, 0,07 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением **соединения 59**, 5-хлор-2-фтор-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 40 мг, выход 12,77%).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 4,49-4,43 (m, 1H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,57-2,53 (m, 2H), 1,72-1,68 (m, 2H).

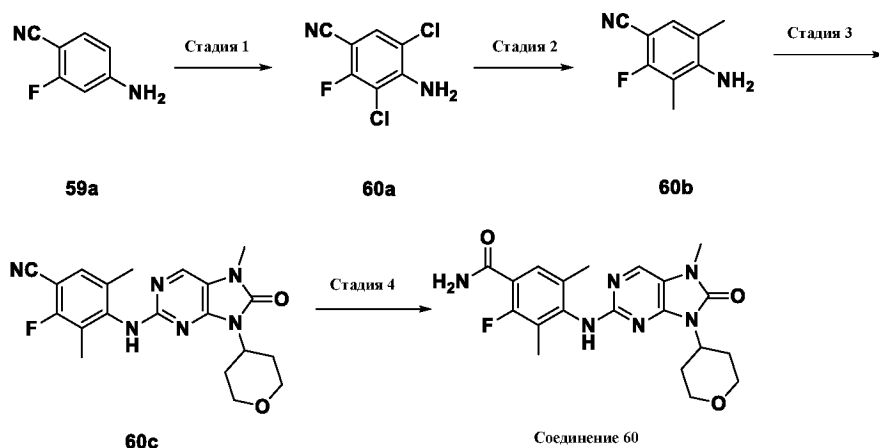
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **421,10** [M+1].

Пример 60

2-Фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 60**)



Соединение 60



Стадия 1:

4-Амино-3,5-дихлор-2-фторбензонитрил (**60a**)

4-Амино-2-фторбензонитрил **59a** (10,0 г, 73,46 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и *N*-хлорсукцинимид (21 г, 160 ммоль) добавляли в ледяной бане. Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры, нагревали до 80°C и приводили в реакцию в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали непосредственно в 400 мл воды и экстрагировали 200 мл этилацетата; органический слой собирали, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-3,5-хлор-2-фторбензонитрила **60a** (белое твердое вещество, 7 г, выход 46,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7,86 (d, 1H), 7,03 (s, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **205,10** [M+1].

Стадия 2:

4-Амино-2-фтор-3,5-диметилбензонитрил (**60b**)

4-Амино-3,5-дихлор-2-фторбензонитрил **60a** (7 г, 34,14 ммоль), метилбороновую кислоту (20,44 г, 341,44 ммоль), фосфат калия (36,24 г, 170,72 ммоль), 2-дициклогексилфосфин-2',4',6'-триизопропилбифенил (4,88 г, 10,24 ммоль) и ацетат палладия (II) (1,15 г, 5,12 ммоль) растворяли в диоксане (100 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-2-фтор-3,5-диметилбензонитрила **60b** (белое твердое вещество, неочищенный продукт, 6 г, выход 107%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3 - d_6) δ 7,14 (d, 1H), 5,94 (s, 2H), 1,99 (s, 3H), 1,94 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **165,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил (**60c**)

4-Амино-2-фтор-3,5-диметилбензонитрил **60b** (1,22 г, 7,44 ммоль), 2-хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он, **промежуточное соединение 1** (2,0 г, 7,44 ммоль), карбонат цезия (4,85 г, 14,89 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (674 мг, 0,74 ммоль) растворяли в диоксане (20 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением соединения 2-фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрила **60c** (413 мг, желтое твердое вещество, выход 14%).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,02 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 4,49-4,39 (m, 1H), 4,00-3,96 (m, 2H), 3,45-3,39 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,22 (d, 3H), 1,71-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **397,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 60**)

2-Фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензонитрил **60c** (413 мг, 1,04 ммоль) растворяли в 1М гидроксиде натрия (5 мл) и метаноле (10 мл). Раствор нагревали до 60°C и затем по каплям добавляли 30% перекись водорода (0,16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при поддержании температуры. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно разбавляли водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом, и органические фазы объединяли, промывали насыщенным рассолом, сушили и концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле с получением указанного в заголовке **соединения 60**, 2-фтор-3,5-диметил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 40 мг, выход

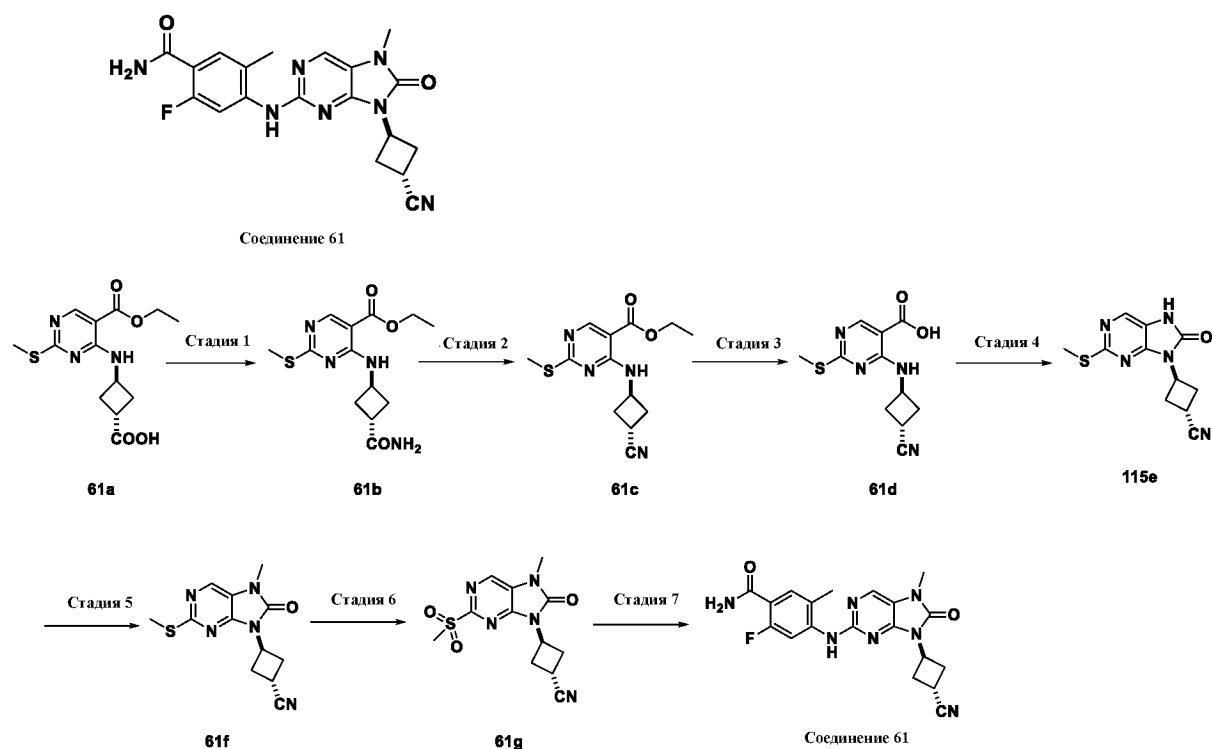
9,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 8,65 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 4,42-4,34 (m, 1H), 3,98-3,94 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 2,04 (d, 3H), 1,67-1,63 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 415,10 $[\text{M}+1]$.

Пример 61

4-((9-(*транс*-3-Цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 61**)



Стадия 1:

Этил 4-((*транс*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**61b**)

Исходное вещество *транс*-3-((5-(этоксикарбонил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)циклобутан-1-карбоновую кислоту **61a** (13,0 г, 41,8 ммоль) добавляли к дихлорметану (130 мл) и добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-*O*-(7-азабензотриазол-1-ил)мочевины гексафторфосфат (19,1 г, 50,2 ммоль) и триэтиламин (16,9 г, 167,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли хлорид аммония (6,7 г, 125,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 50 мл насыщенного водного бикарбоната натрия и дихлорметана.

Органический слой концентрировали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения этил 4-((*транс*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата **61b** (желтая вязкая жидкость, 12,5 г, выход 96,5%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 311,20 [M+1].

Стадия 2:

Этил 4-((*транс*-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**61c**)

Этил 4-((*цис*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **61b** (12,5 г, 4,03 ммоль) добавляли к дихлорметану (130 мл) и добавляли пиридин (13,2 г, 167,2 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (26,3 г, 125,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси подвели до 3 при помощи 2 н. соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном. Сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((*транс*-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата **61c** (белое твердое вещество, 1,7 г, выход 10,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,38(t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 293,20 [M+1].

Стадия 3:

4-((*транс*-3-Цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновая кислота (**61d**)

Этил 4-((*цис*-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **61c** (1,7 г, 5,8 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (10 мл) и воды (10 мл) и добавляли гидроксид лития (487 мг, 11,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до 4–5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью

петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-((*транс*-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновой кислоты **61d** (белое твердое вещество, 1,5 г, выход 97,4%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 265,10 [M+1].

Стадия 4:

транс-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**61e**)

4-((*транс*-3-Цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновую кислоту **61d** (1,5 г, 5,7 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и добавляли триэтиламин (576 мг, 5,7 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,57 г, 5,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:10) с получением указанного в заголовке соединения *транс*-3-(2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **61e** (белое твердое вещество, 1,0 г, выход 67%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,92-3,92 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H), 2,78-2,67 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 262,10 [M+1].

Стадия 5:

транс-3-(7-Метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**61f**)

транс-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **61e** (500 мг, 19,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и диметилсульфат (2,4 г, 19,1 ммоль) и карбонат цезия (12,5 г, 38,2 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили на роторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения *транс*-3-(7-метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **61f** (белое твердое вещество, 462 мг, выход 87,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 4,90-4,02 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,37-

3,25 (m, 2H), 3,25-3,12 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,86-2,75 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 276,10 [M+1].

Стадия 6:

транс-3-(7-Метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**61g**)

транс-3-(7-Метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **61f** (462 мг, 1,67 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2 мл очищенной воды с последующим добавлением пероксимоносульфата калия (1,02 г, 1,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления метанола и добавляли 5 мл очищенной воды. Получающуюся в результате смесь экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя с получением указанного в заголовке соединения *транс*-3-(7-метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **61g** (бледно-желтое твердое вещество, 181 мг, выход 35,9%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 308,10 [M+1].

Стадия 7:

4-((9-(*транс*-3-Цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 61**)

транс-3-(7-Метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **61g** (181 мг, 0,59 ммоль) и 4-амино-3-метил-2-фторбензамид (538 мг, 3,20 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) с последующим продуванием азотом и добавлением *трет*-бутоксид калия (143 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл очищенной воды и большие количества желтого твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрации и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 61**, 4-((9-(*транс*-3-цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-

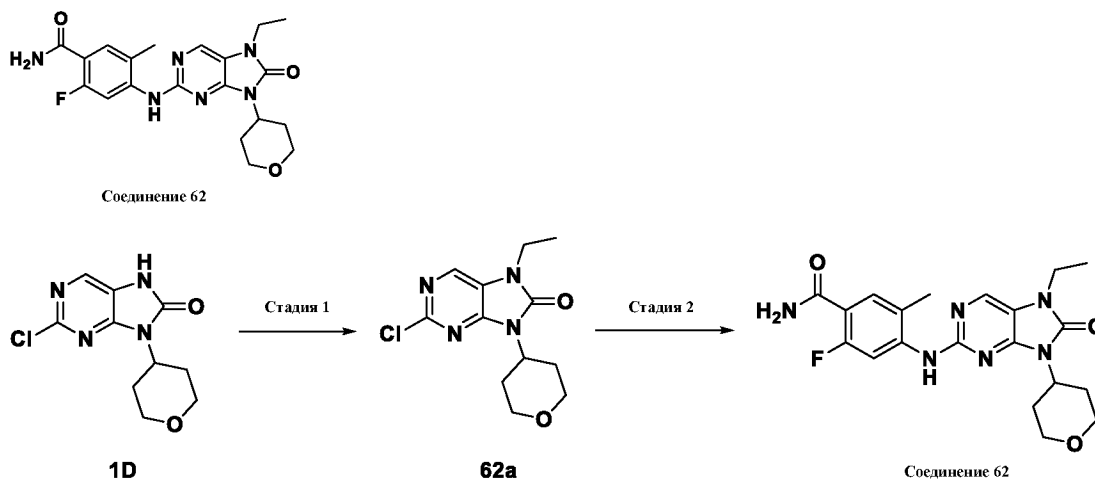
ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (желтое твердое вещество, 27 мг, выход 11,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,88(d, 1H), 7,55(d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,14-5,01 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,31 (s, 3H) 3,26-3,21 (m, 2H), 2,78-2,70 (m, 2H), 2,32 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 396,20 $[M+1]$.

Пример 62

4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 62**)



Стадия 1:

2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**62a**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **1D** (400 мг, 1,57 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (8 мл) и карбонат цезия (511 мг, 1,57 ммоль) и йодэтан (293 мг, 1,88 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 10 мл воды и получающуюся в результате смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе при пониженном давлении для удаления органического растворителя с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-этил-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **62a** (белое твердое вещество, 290 мг, выход 65,32%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,44 (s, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,89 (q, 2H), 3,45 (t, 2H), 2,46-2,41 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,10** $[M+1]$.

Стадия 2:

4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 62**)

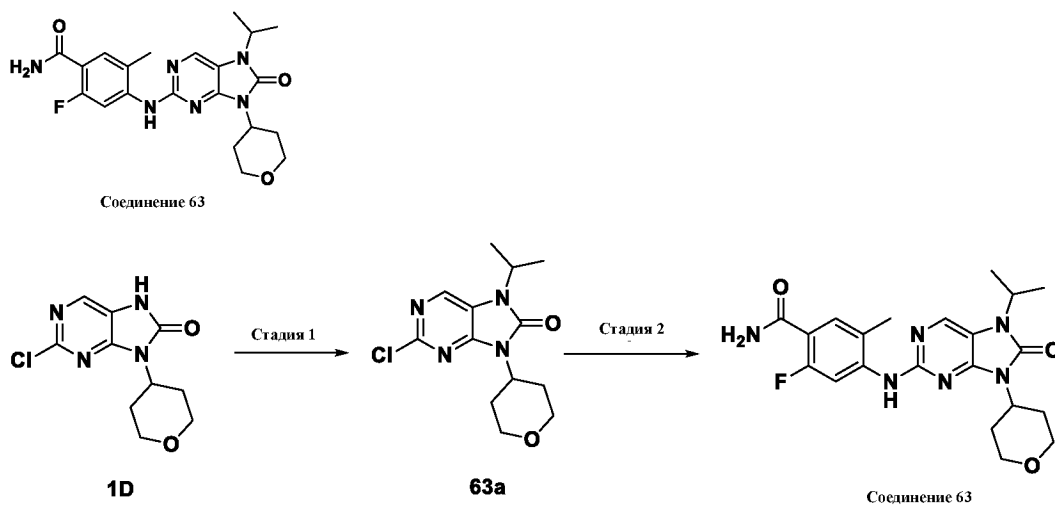
2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **62a** (150 мг, 0,53 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (350 мг, 2,12 ммоль), карбонат цезия (690 мг, 2,12 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (72 мг, 0,08 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1), и очищали при помощи предварительной ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) с получением указанного в заголовке **соединения 62**, 4-((7-этил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 38 мг, выход 17,28%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,85 (q, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,58-2,54 (m, 2H), 2,30 (s, 3H) 1,71-1,68 (m, 2H), 1,25 (t, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **415,20** [M+1].

Пример 63

2-Фтор-4-((7-изопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 63**)



Стадия 1:

2-Хлор-7-изопропил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он
(**46a**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **1D** (520 мг, 2,04 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл), и карбонат цезия (665 мг, 2,04 ммоль) и 2-йодпропан (416 мг, 2,45 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 20 мл воды и получающуюся в результате смесь трижды экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-изопропил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **63a** (белое твердое вещество, 465 мг, выход 76,74%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,52 (s, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 4,49-4,40 (m, 1H), 3,99-3,95 (m, 2H), 3,44 (t, 2H), 2,46-2,42 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H), 1,43 (d, 6H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Фтор-4-((7-изопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 63**)

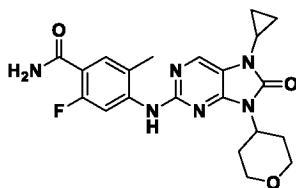
Указанное в заголовке **соединение 63**, 2-фтор-4-((7-изопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид, (белое твердое вещество, 58 мг, выход 20,06%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 62**.

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 10,17 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,39 (s, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,52 (t, 1H), 4,11 (dd, 2H), 3,49 (t, 2H), 2,63-2,55 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,75 (d, 2H), 1,51 (d, 6H).

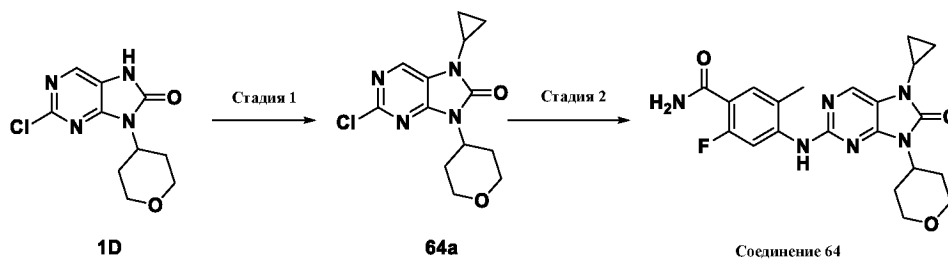
ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 64

4-((7-Циклопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 64**)



Соединение 64



Стадия 1:

2-Хлор-7-циклопропил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**64a**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **1D** (1 г, 3,9 ммоль), циклопропилбороновую кислоту (676 мг, 7,8 ммоль), безводный ацетат меди (II) (715 мг, 3,9 ммоль), карбонат калия (1,06 г, 7,8 ммоль) и 1,10-фенантролин (710 мг, 3,9 ммоль) растворяли в 1,2-дихлорэтано (12 мл), и реакционную смесь перемешивали на воздухе, затем нагревали до 70°C и перемешивали в течение 6 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-циклопропил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **64a** (белое твердое вещество, 690 мг, выход 56%).

¹H ЯМР (400 МГц CDCl₃) δ 8,15 (s, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,12 (dd, 2H), 3,55-3,49 (m, 2H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,77-2,67 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 2H), 1,26-1,13 (m, 2H), 1,04-1,00 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,20** [M+1].

Стадия 2:

4-((7-Циклопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 64**)

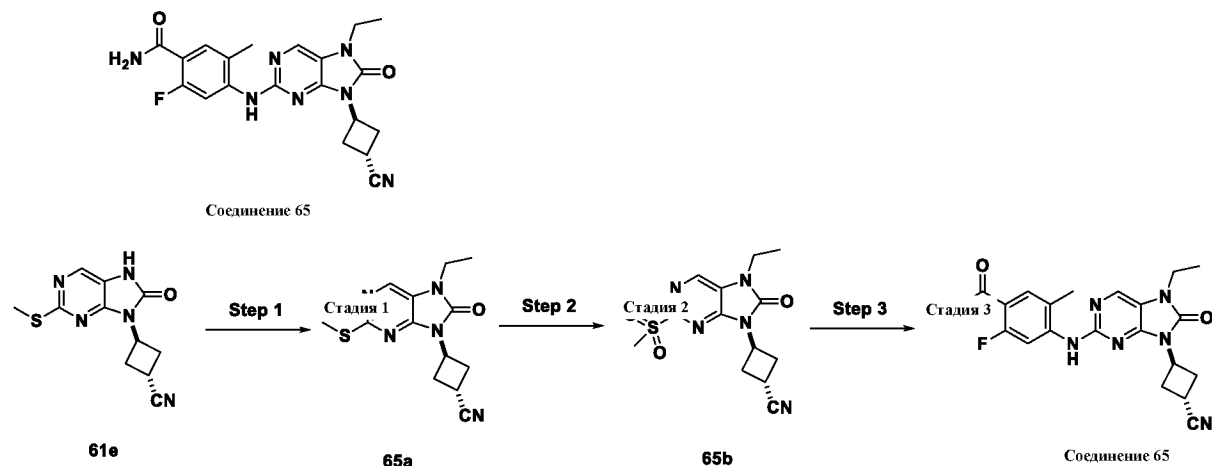
Указанное в заголовке **соединение 64**, 4-((7-циклопропил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид, (белое твердое вещество, 20 мг, выход 16,2%) получали в соответствии со способом синтеза **соединения 62**.

¹H ЯМР (400 МГц DMSO) δ 8,56 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 27,43 (d, 2H), 5,98-5,87 (m, 1H), 5,24-5,19 (m, 2H), 4,49-4,42 (m, 3H), 3,99 (dd, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,29 (s, 1H), 1,71 (dd, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **427,20** [M+1].

Пример 65

4-((9-(*транс*-3-Цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 65**)



Стадия 1:

транс-3-(7-Этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**65a**)

транс-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **61e** (500 мг, 19,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и йодэтан (3,0 г, 19,1 ммоль) и гидроксид натрия (1,53 г, 38,2 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения *транс*-3-(7-этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **65a** (белое твердое вещество, 457 мг, выход 82,5%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (s, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 3,93(q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,74-2,59 (m, 2H), 1,27(t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 290,10 [M+1].

Стадия 2:

транс-3-(7-Этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**65b**)

Транс-3-(7-Этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **65a** (457 мг, 1,58 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2 мл очищенной воды с последующим добавлением пероксимоносульфата калия (1,00 г, 1,58

ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и добавляли 5 мл очищенной воды. Получающуюся в результате смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя и посредством этого получали *транс*-3-(7-этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **65b** (бледно-желтое твердое вещество, 227 мг, выход 44,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 322,10 [M+1].

Стадия 3:

4-((9-(*транс*-3-Цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 65**)

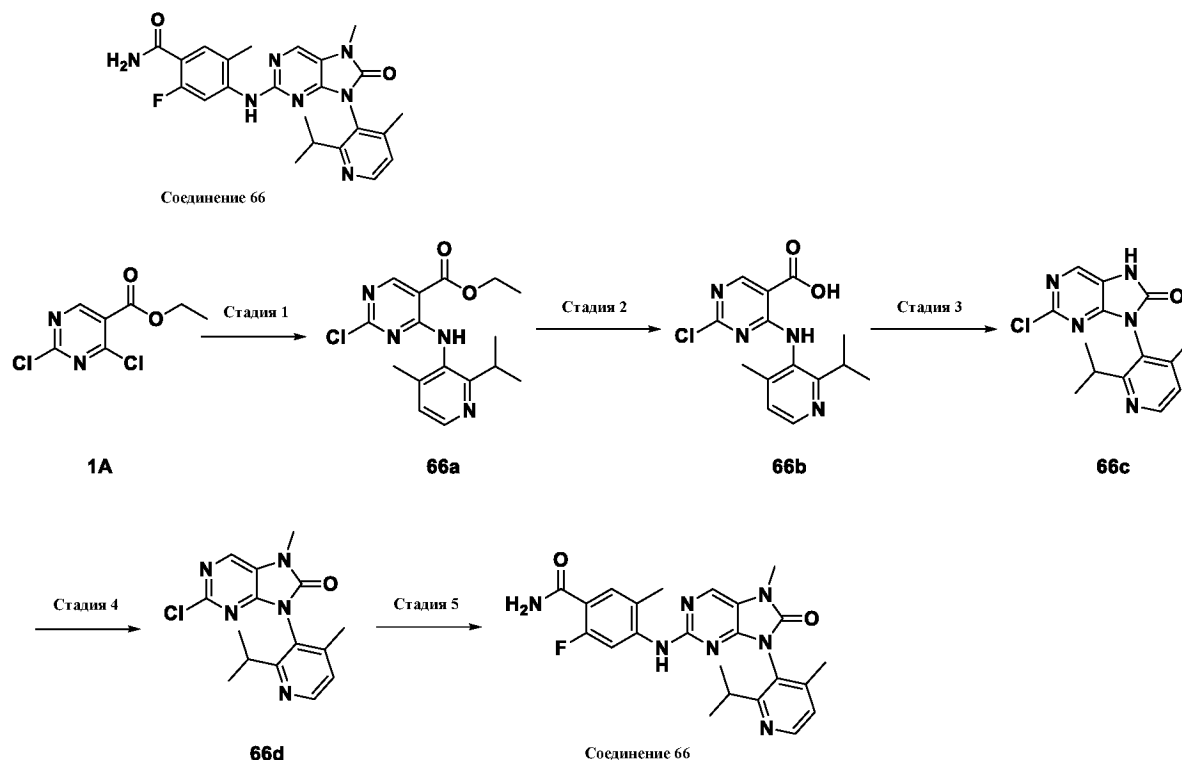
транс-3-(7-Этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **65b** (200 мг, 0,62 ммоль) и 4-амино-3-метил-2-фторбензамид, **промежуточное соединение 2**, (538 мг, 3,20 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) с последующим продуванием азотом и добавлением *трет*-бутоксид калия (143 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл очищенной воды и большие количества желтого твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 65**, 4-((9-(*цис*-3-цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 15 мг, выход 5,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ8,64 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,86(d 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,22(t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 410,20 [M+1].

Пример 66

2-Фтор-4-((9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 66**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**66a**)

2-Изопропил-4-метилпиридин-3-амин (21,61 г, 143,92 ммоль) и этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (26,51 г, 119,93 ммоль) растворяли в ацетонитриле (400 мл) и карбонат калия (33,15 г, 239,86 ммоль) добавляли при перемешивании при 0°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до 90°C и перемешивали в течение 72 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции воду и этилацетат добавляли к реакционной смеси для экстрагирования и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **66a** (коричневое твердое вещество, 44,23 г, выход 91,95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9,83 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 4,39 (q, 2H), 3,10-3,03 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,36 (t, 3H), 1,12 (d, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **335,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**66b**)

Этил 2-хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **66a** (44,23 г, 131,42 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (200 мл/200 мл) и к ней добавляли гидроксид лития (11,03 г, 262,84 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 1-2 при помощи 2 н. соляной кислоты, и твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **66b** (коричневое твердое вещество, 29,29 г, выход 72,66%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,20 (d, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,26 (d, 1H), 1,12 (d, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **307,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**66c**)

2-Хлор-4-((2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **66b** (25,00 г, 81,5 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране. Раствор охлаждали до 0°C и добавляли дифенилфосфорил азид (24,6 г, 89,5 ммоль) и триэтиламин (9,8 г, 97,75 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре и постепенно нагревали до 120°C в течение еще 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции воду и этилацетат добавляли к реакционной смеси для экстрагирования и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **66c** (белое твердое вещество, 18 г, выход 75%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,06 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,35 (dd, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,09 (dd, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **304,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-

он (**66d**)

2-Хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **66c** (500 мг, 1,65 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и карбонат цезия (536 мг, 1,65 ммоль) и диметилсульфат (269 мг, 2,14 ммоль) добавляли при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **66d** (белое твердое вещество, 258 мг, выход 49,32%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,36 (d, 1H), 3,49 (s, 3H), 2,71-2,78 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,10 (d, 3H), 1,06 (d, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **318,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 66**)

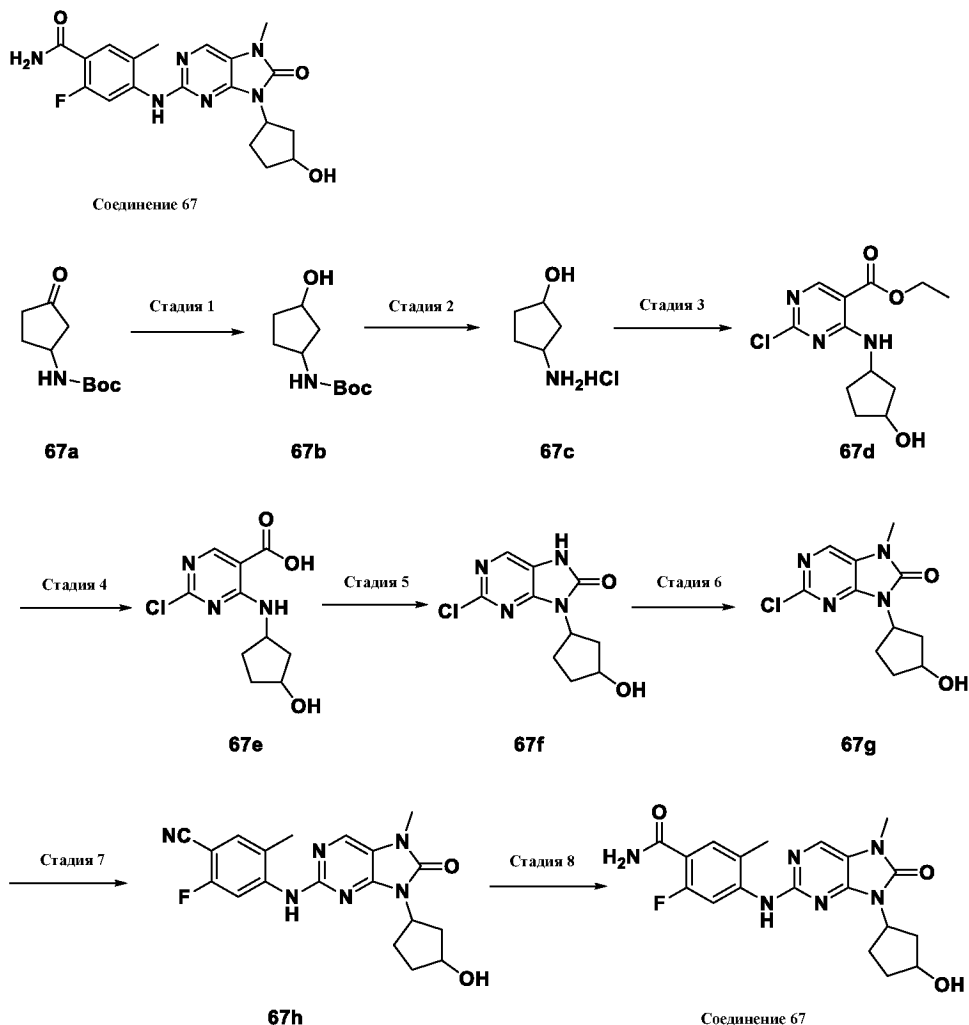
2-Хлор-9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **66d** (100 мг, 0,31 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2**, (210 мг, 1,26 ммоль), карбонат цезия (410 мг, 1,26 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (43 мг, 0,04 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (4 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 6 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1), и дополнительно очищали при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 66**, 2-фтор-4-((9-(2-изопропил-4-метилпиридин-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 40 мг, выход 28,28%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,73 (s, 0,5H), 7,69 (s, 0,5H), 7,48 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 7,34 (d, 1H), 3,45 (s, 3H), 2,85-2,78 (m, 1H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,13 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 450,20 [M+1].

Пример 67

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 67**)



Стадия 1:

трет-Бутил (3-гидроксициклопентил)карбамат (**67b**)

трет-Бутил (3-оксоциклопентил) карбамат **67a** (10 г, 50,19 ммоль) растворяли в 60 мл тетрагидрофурана и боргидрид натрия (2,85 г, 75,28 ммоль) медленно добавляли в ледяной бане. Реакционную смесь перемешивали для реагирования в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции насыщенный раствор NaCl медленно добавляли до тех пор, пока пузырьки воздуха не переставали выделяться, и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил (3-гидроксициклопентил)карбамата **67b** (желтая маслянистая жидкость, 10,10 г, выход

99%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **202,20** [M+1].

Стадия 2:

3-Аминоциклопентан-1-ола гидрохлорид (**67c**)

трет-Бутил (3-гидроксициклопентил)карбамат **67b** (10,10 г, 50,18 ммоль) добавляли к раствору 1,4-диоксана (20 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре до полного растворения, помещали в ледяную баню, медленно добавляли с 4М раствором соляной кислоты-1,4 диоксана (8,75 г, 239,87 ммоль) и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3-аминоциклопентан-1-ола гидрохлорида **67c** (черная маслянистая жидкость, неочищенный продукт, 6,91 г, выход 100%), который использовали непосредственно на следующей стадии.

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **138,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**67d**)

3-Аминоциклопентан-1-ола гидрохлорид **67c** (6,91 г, 50,22 ммоль) и этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат (13,32 г, 60,26 ммоль) добавляли к 75 мл ацетонитрила и после перемешивания при комнатной температуре до растворения в реакционную смесь медленно добавляли карбонат калия (17,35 г, 125,54 ммоль) и перемешивали в течение 10 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ацетонитрила и добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **67d** (желтая маслянистая жидкость, 7,78 г, выход 54%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**67e**)

Этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **67d**

(7,78 г, 27,23 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана, гидроксид лития (1,3 г, 54,46 ммоль) растворяли в 50 мл воды, водный раствор гидроксида лития медленно добавляли к раствору ТГФ в ледяной бане и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до приблизительно 4 при помощи раствора соляной кислоты, и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу и остаток на фильтре объединяли и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **67e** (бледно-желтое твердое вещество, 6,78 г, выход 96%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **258,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**67f**)

2-Хлор-4-((3-гидроксициклопентил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **67e** (6,0 г, 23,29 ммоль) растворяли в 60 мл *N,N*-диметилацетамида, дифенилфосфорил азид (6,41 г, 23,29 ммоль) и триэтиламин (2,36 г, 23,29 ммоль) медленно добавляли в ледяной бане и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и затем перемешивали при 90°C в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь по каплям добавляли к 200 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу собирали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **67f** (желтая маслянистая жидкость, 5,47 г, выход 92%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **255,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**67h**)

2-Хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **67f** (2,5 г, 9,82 ммоль) и карбонат цезия (4,16 г, 12,76 ммоль) растворяли в 40 мл ДМФА и реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 10 мин, затем в нее медленно добавляли диметилсульфат (1,24 г, 9,82 ммоль) и реакцию проводили в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 100 мл воды и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу собирали, концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии с получением

указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **67g** (оранжевое твердое вещество, 900 мг, выход 34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 4,90 (d, 1H), 4,71-4,62 (m, 1H), 4,16-4,08 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1. 92-1,77 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **269,10** [M+1].

Стадия 7:

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензонитрил (**50h**)

2-Хлор-9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **67g** (600 мг, 2,23 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензонитрил **2A** (335 мг, 2,23 ммоль), карбонат цезия (2,18 г, 6,70 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (303 мг, 0,34 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) и реакционную смесь продували азотом и перемешивали при 110°C в течение 6 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензонитрила **67h** (бледно-желтое твердое вещество, 460 мг, выход 54%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,74 (d, 1H), 8,25 (d, 1H), 8,20-8,15 (m, 1H), 7,66 (d, 1H), 5,05-4,96 (m, 0,5H), 4,83 (d, 0,5H), 4,73-4,64 (m, 0,5H), 4,66 (s, 0,5H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,34 (d, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,15-2,09 (m, 3H), 1,96-1,75 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **383,20** [M+1].

Стадия 8:

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 67**)

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензонитрил **67h** (400 мг, 1,05 ммоль) и карбонат калия (43,4 мг, 313,81 ммоль) растворяли в 20 мл диметилсульфоксида и при перемешивании при комнатной температуре медленно добавляли перекись водорода (1,05 мл, 10,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии среднего давления, а

затем при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 67**, 2-фтор-4-((9-(3-гидроксициклопентил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида, который затем разделяли при помощи СЖХ (сверхкритической жидкостной хроматографии) с получением **соединения 67-1** (белое твердое вещество, 70 мг, выход 17%, д.с. (диастереомерное соотношение) = 99%) и **соединения 67-2** (белое твердое вещество, 58 мг, выход 14%, д.с. = 99%). (OZ), подвижная фаза: CO₂/изопропанол = 70/30; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 МПа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 220 нм@4 нм; диодно-матричный детектор при длине волны 200–400 нм.

Соединение 67-1:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, 1H), 4,86 (d, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,14-4,06 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,16-2,10 (m, 2H), 1,93-1,76 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 400,20 [M+1].

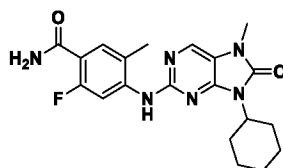
Соединение 67-2:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,86 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, 1H), 5,03-4,94 (m, 1H), 4,64 (d, 1H), 4,35 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,03 (m, 3H), 1,85-1,80 (m, 1H), 1,62-1,57 (m, 1H).

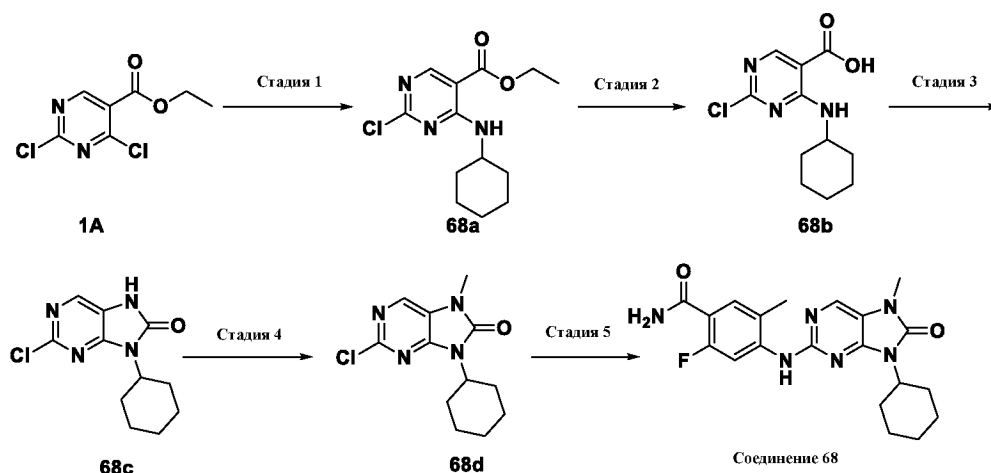
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 400,20 [M+1].

Пример 68

4-((9-Циклогексил-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 68**)



Соединение 68



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоксилат (**68a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5,0 г, 22,6 ммоль) и карбонат калия (6,2 г, 45,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и при 0°C добавляли циклогексиламин (2,2 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоксилата **68a** (белое твердое вещество, 4,1 г, выход 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,64 (s, 1H), 8,53-8,23 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,25-4,05 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 2H), 1,64-1,61 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 3H), 1,39 (t, 3H), 1,35-1,18 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **284,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**68b**)

Этил 2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоксилат **68a** (4,1 г, 14,4 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (20 мл/20 мл) и добавляли гидроксид лития (691 мг, 28,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до 4-5, и белое

твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **68b** (белое твердое вещество, 3,0 г, выход 81%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 8,76-8,45 (m, 2H), 4,01-3,92 (m, 1H), 2,05-1,79 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 1H), 1,42-1,19 (m, 5H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **256,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-циклогексил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**68c**)

2-Хлор-4-(циклогексиламино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **68b** (3,0 г, 11,7 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (30 мл) и добавляли триэтиламин (1,18 г, 11,7 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,22 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-циклогексил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **68c** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 74%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,19-4,11 (m, 1H), 1,92-1,57 (m, 6H), 1,52-0,93 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **253,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**68d**)

2-Хлор-9-циклогексил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **68c** (2,2 г, 8,7 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (1,1 г, 8,7 ммоль) и карбонат цезия (4,25 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **68d** (желтое твердое вещество, 1,1 г, выход 48%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (s, 1H), 4,22-4,41 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,22-2,12 (m, 2H), 1,91-1,60 (m, 5H), 1,43-1,33 (m, 2H), 1,27-1,14 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **267,10** [M+1].

Стадия 5:

4-((9-Циклогексил-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 68**)

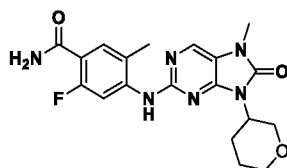
2-Хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **68d** (200 мг, 0,79 ммоль), 4-амино-3-метил-2-фторбензамид (292 мг, 1,74 ммоль), карбонат цезия (515 мг, 1,58 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (72 мг, 0,079 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь при 110°C в течение 4 ч перемешивали в атмосфере азота. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 68**, 4-((9-циклогексил-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензида (белое твердое вещество, 80 мг, выход 25%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,01 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,42 (d, 2H), 4,23-4,14 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,29-2,15 (m, 2H), 1,85-1,67 (m, 5H), 1,55-1,07 (m, 3H).

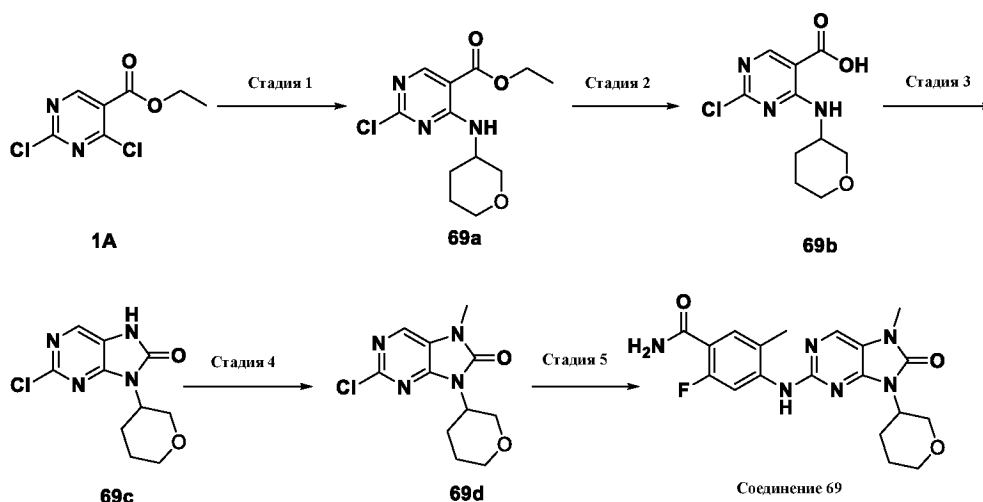
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **399,20** [M+1].

Пример 69

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 69**)



Соединение 69



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**69a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5,0 г, 22,6 ммоль) и карбонат калия (6,2 г, 45,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и при 0°C добавляли тетрагидро-2*H*-пиран-3-амин (2,3 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **69a** (белое твердое вещество, 4,1 г, выход 64%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,69 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 4,37(q, 2H), 4,34-4,24 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 2,01-1,95 (m, 1H), 1,86-1,65 (m, 2H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,40 (t, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**69b**)

Этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **69a** (4,1 г, 14,3 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (20 мл/20 мл) и добавляли гидроксид лития (686 мг, 28,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при

пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подвели до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **69b** (белое твердое вещество, 3,5 г, выход 95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,83 (s, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 3,59 (t, 1H), 3,47-3,42 (m, 2H), 1,93-1,86 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,58-1,49 (m, 1H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **258,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**69c**)

2-Хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **69b** (3,5 г, 13,6 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (30 мл) и добавляли триэтиламин (1,37 г, 13,6 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,74 г, 13,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **69c** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 63%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,67 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,37-3,29 (m, 2H), 2,04-1,39 (m, 4H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **255,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**69d**)

2-Хлор-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **69c** (2,2 г, 8,7 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (1,1 г, 8,7 ммоль) и карбонат цезия (4,25 г, 13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **69d** (желтое твердое вещество, 1,7

г, выход 73%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,36 (s, 1H), 4,35-4,23 (m, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 3,34-3,33 (m, 2H), 2,50-2,44 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,83-1,62 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **269,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 69**)

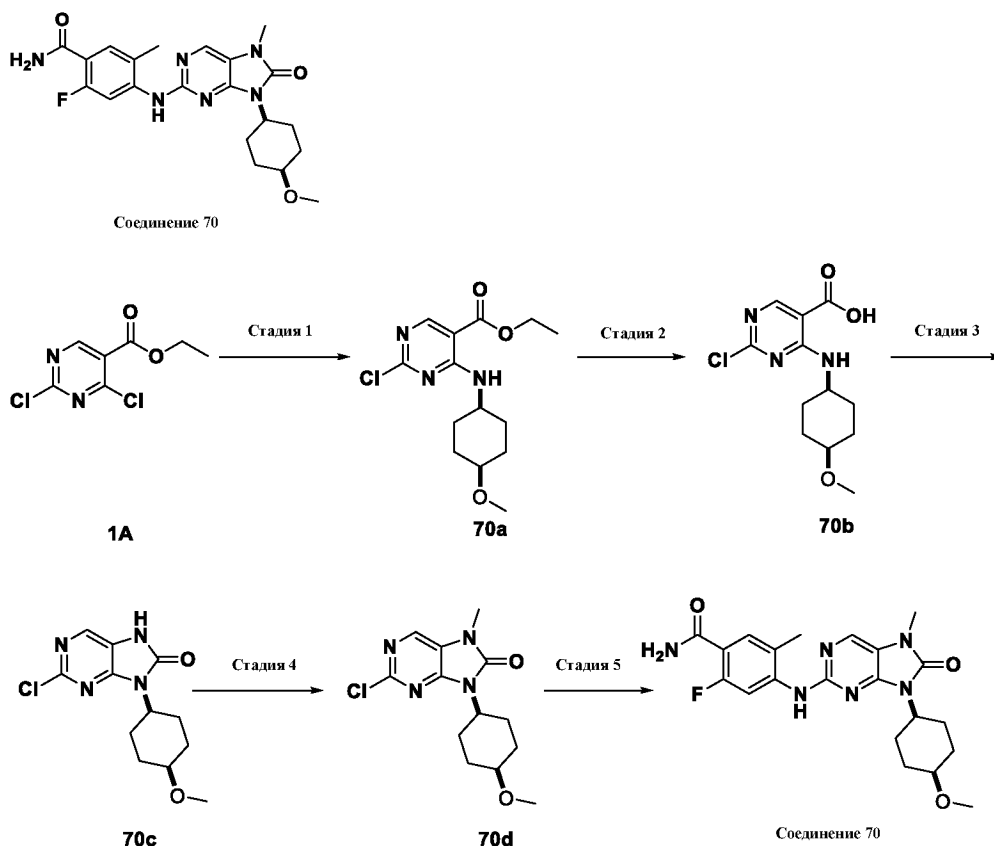
2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **69d** (200 мг, 0,75 ммоль), 4-амино-3-метил-2-фторбензамид, **промежуточное соединение 2** (402 мг, 1,50 ммоль), карбонат цезия (489 мг, 1,50 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (68 мг, 0,075 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 69**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-3-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамида, которое затем разделяли при помощи СЖХ с получением **соединения 69-1** (белое твердое вещество, 32 мг, выход 11%, в.у. (время удерживания) = 12,47 мин) и **соединения 69-2** (белое твердое вещество, 33 мг, 11% выход, в.у. = 14,31 мин). (OZ), подвижная фаза: CO_2 /этанол = 65/35; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 мПа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 215 нм@4,8 нм; диодно-матричный детектор при длине волны 200–400 нм.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,97 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 4,36-4,28 (m, 1H), 3,99 (t, 1H), 3,94-3,74 (m, 2H), 3,37(d, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 1,93 (d, 1H), 1,86-1,59 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **401,20** [M+1].

Пример 70

2-Фтор-4-((9-(*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 70**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (70a)

Этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (5,13 г, 23,22 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (6,42 г, 46,44 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора *цис*-4-метоксициклогексан-1-амин (2,00 г, 15,48 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **70a** (белое твердое вещество, 2,00 г, выход 41,26%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (70b)

Этил 2-хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **70a** (2,00 г, 6,37 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (15 мл/15 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (0,80 г, 19,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подводили до 3-4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **70b** (белое твердое вещество, 1,67 г, выход 91,70%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-((*цис*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**70c**)

2-Хлор-4-((*цис*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **70b** (1,57 г, 5,49 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (16 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,76 мл, 5,49 ммоль) и дифенилфосфорил аزيد (1,18 мл, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((*цис*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **70c** (белое твердое вещество, 1,70 г, неочищенный продукт, выход 109,47%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,00** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-((*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**70d**)

2-Хлор-9-((*цис*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **70c** (1,70 г, 6,01 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,57 мл, 6,01 ммоль) и карбонат цезия (3,92 г, 12,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и белое твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и петролейным

эфиром с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **70d** (белое твердое вещество, 1,2 г, выход 67,25%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 70**)

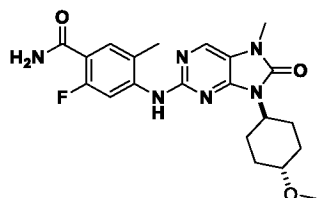
2-Хлор-9-(*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **70d** (0,25 г, 0,84 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (0,57 г, 3,37 ммоль), карбонат цезия (0,41 г, 1,26 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,08 г, 0,08 ммоль) добавляли при перемешивании при комнатной температуре с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 70**, 2-фтор-4-((9-(*цис*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 95 мг, выход 26,39%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,21 (s, 3H), 2,49-2,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,00 (d, 2H), 1,65-1,37 (m, 4H).

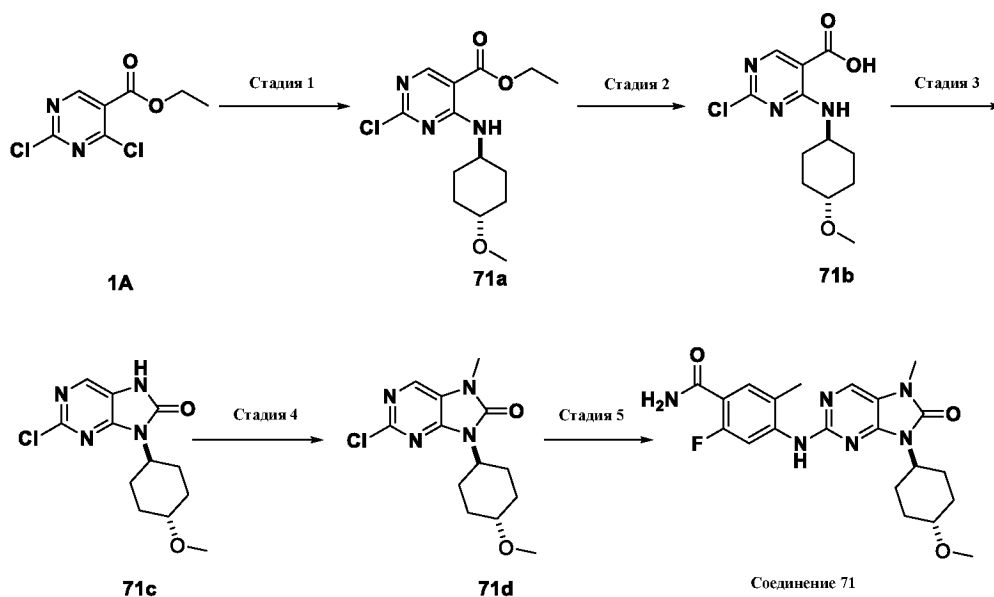
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 71

2-Фтор-4-((9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 71**)



Соединение 71



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**71a**)

Этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (5,13 г, 23,22 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (6,42 г, 46,44 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора *транс*-4-метоксициклогексан-1-амин (2,00 г, 15,48 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **71a** (белое твердое вещество, 2,00 г, выход 41,26%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**71b**)

Этил 2-хлор-4-(((1*R*,4*R*)-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **71a** (2,00 г, 6,37 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (15 мл/15 мл) и добавляли моногидрат гидроксида лития (0,80 г, 19,12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали путем

выпаривания тетрагидрофурана и рН подводили до приблизительно 3-4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **71b** (белое твердое вещество, 1,67 г, выход 91,70%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**71c**)

2-Хлор-4-((*транс*-4-метоксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **71b** (1,57 г, 5,49 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (16 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,76 мл, 5,49 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,18 мл, 5,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **71c** (белое твердое вещество, 1,70 г, неочищенный продукт, выход 109,47%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,22-3,14 (m, 1H), 2,30-2,18 (m, 2H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,81-1,73 (d, 2H), 1,31-1,18 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,00** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**71d**)

2-Хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **71c** (1,70 г, 6,01 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,57 мл, 6,01 ммоль) и карбонат цезия (3,92 г, 12,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и белое твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и петролейным

эфиром с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **71d** (белое твердое вещество, 1,2 г, выход 67,25%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,34 (s, 1H), 4,26-4,15 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,31-2,19 (m, 2H), 2,15-2,08 (m, 2H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,34-1,21 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 71**)

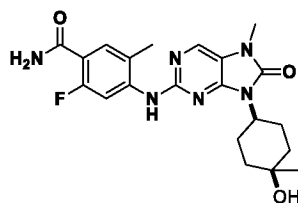
2-Хлор-9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **71d** (0,25 г, 0,84 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид (0,57 г, 3,37 ммоль), карбонат цезия (0,41 г, 1,26 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,08 г, 0,08 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 71**, 2-фтор-4-((9-(*транс*-4-метоксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 130 мг, выход 36,01%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,26-4,16 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,25-3,16 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,13 (d, 2H), 1,79 (d, 2H), 1,34-1,19 (m, 2H).

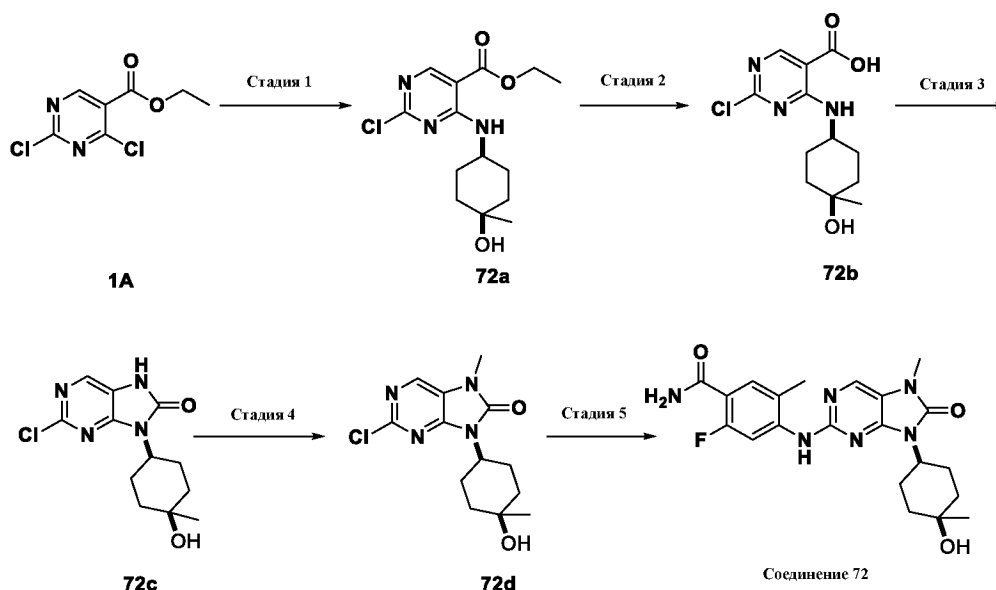
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 72

2-Фтор-4-((9-(*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 72**)



Соединение 72



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**72a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5,0 г, 22,6 ммоль) и карбонат калия (6,2 г, 45,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл) и при 0°C добавляли *цис*-4-амино-1-метилциклогексан-1-ол (2,9 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*н*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **72a** (белое твердое вещество, 4,1 г, выход 58%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,65 (s, 1H), 8,37 (d, 1H), 4,35 (q, 2H), 4,09-4,04 (m, 1H), 1,94-1,82 (m, 2H), 1,82-1,45 (m, 6H), 1,38 (t, 3H), 1,28 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**72b**)

Этил 2-хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **72a** (4,1 г, 13,1 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (20 мл/20 мл) и добавляли гидроксид лития (629 мг, 26,2 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **72b** (белое твердое вещество, 3,5 г, выход 93%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,77(br, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 3,93-3,83 (m, 2H), 1,78-1,50 (m, 6H), 1,43-1,40 (m, 2H), 1,11 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**72c**)

2-Хлор-4-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **72b** (3,5 г, 12,2 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (30 мл) и добавляли триэтиламин (1,24 г, 12,2 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,36 г, 12,2 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **72c** (белое твердое вещество, 1,4 г, выход 41%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,58 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,22-4,02 (m, 1H), 2,65-2,56 (m, 2H), 1,83-1,60 (m, 2H), 1,47-1,43 (m, 4H), 1,18 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**72d**)

2-Хлор-9-((*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **72c** (1,4 г, 4,9 ммоль) растворяли в диметилформамиде (15 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (618 мг, 4,9 ммоль) и карбонат цезия (3,2 г, 9,8 ммоль). Реакционную

смесь перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **72d** (желтое твердое вещество, 502 мг, выход 34%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 72**)

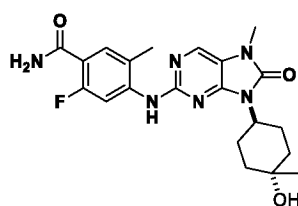
2-Хлор-9-(*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8-пурин-8-он **72d** (250 мг, 0,84 ммоль), 4-амино-3-метил-2-фторбензамид, **промежуточное соединение 2** (282 мг, 1,68 ммоль), карбонат цезия (446 мг, 1,68 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (76 мг, 0,084 ммоль) растворяли в диоксане (4 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 72**, 2-фтор-4-((9-(*цис*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 80 мг, выход 22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 4,20-4,06 (m, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,78-2,57 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,68 (d, 2H), 1,49-1,40 (m, 4H), 1,15 (s, 3H).

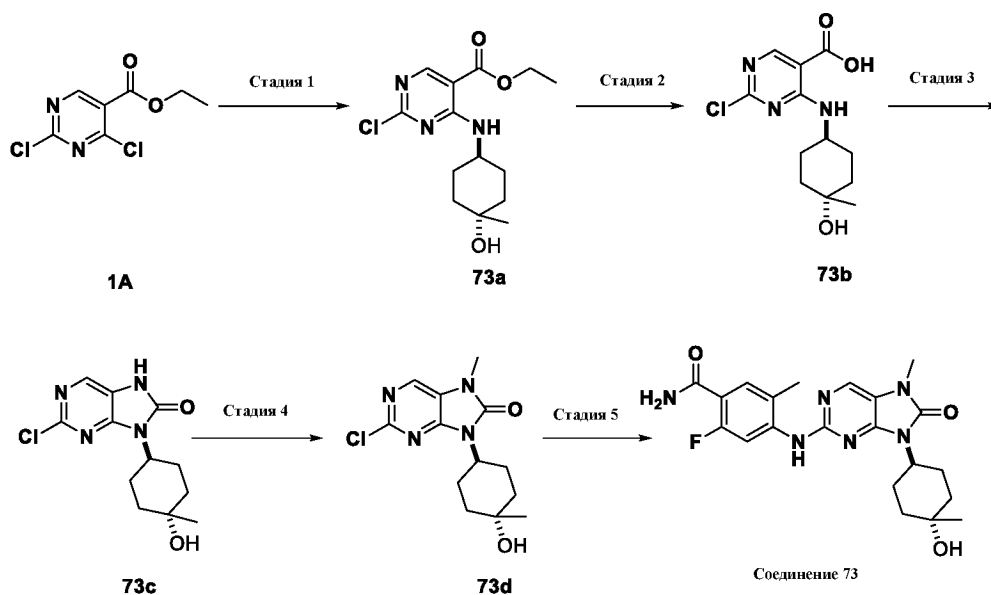
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 73

2-Фтор-4-((9-(*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 73**)



Соединение 73



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**73a**)

Этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (5,00 г, 30,18 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (12,51 г, 90,55 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора *транс*-4-амино-1-метилциклогексанола гидрохлорида (10,01 г, 45,27 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **73a** (белое твердое вещество, 4,70 г, выход 49,63%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 8,66 (s, 1H), 4,36 (q, 2H), 4,30-4,21 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,74-1,63 (m, 5H), 1,62-1,50 (m, 3H), 1,40 (t, 3H), 1,31 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**73b**)

Этил 2-хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **73a** (4,70 г, 14,98 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (40

мл/20 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (1,89 г, 44,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и рН подводили до приблизительно 3-4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **73b** (белое твердое вещество, 4,20 г, выход 98,15%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,68 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 4,02 (s, 1H), 3,16 (s, 1H), 1,91-1,83 (m, 2H), 1,51-1,45 (m, 6H), 1,15 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**73c**)

2-Хлор-4-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **73b** (4,34 г, 15,19 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (30 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (2,11 мл, 15,19 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,27 мл, 5,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **73c** (белое твердое вещество, 1,82 г, выход 42,36%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,00** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**73d**)

2-Хлор-9-((*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **73c** (1,80 г, 6,37 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,60 мл, 6,37 ммоль) и карбонат

цезия (3,11 г, 9,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и белое твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и петролейным эфиром с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **73d** (белое твердое вещество, 0,80 г, выход 42,34%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,35 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,23-4,12 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,42-2,25 (m, 2H), 1,65 (d, 4H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,26 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 73**)

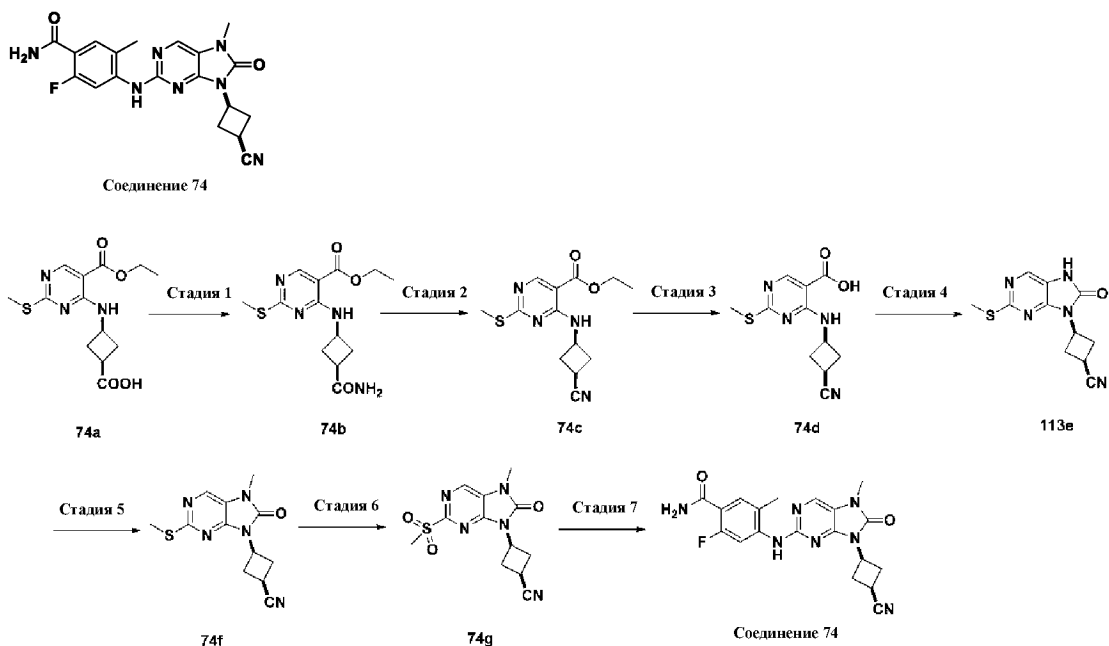
2-Хлор-9-(*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **73d** (0,30 г, 1,01 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (0,37 г, 2,22 ммоль), карбонат цезия (0,49 г, 1,52 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,09 г, 0,10 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 73**, 2-фтор-4-((9-(*транс*-4-гидрокси-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (бледно-желтое твердое вещество, 23 мг, выход 5,31%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (d, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,16 (tt, 1H), 2,36-2,29 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,63 (d, 4H), 1,49 (td, 2H), 1,14 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 74

4-((9-(*цис*-3-Цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 74**)



Стадия 1:

Этил 4-((*цис*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**74b**)

Исходное вещество *цис*-3-((5-(этоксикарбонил)-2-(метилтио)пиримидин-4-ил)амино)циклобутан-1-карбоновую кислоту **74a** (13,0 г, 41,8 ммоль) добавляли к дихлорметану (130 мл) и добавляли *N,N,N',N'*-тетраметил-О-(7-азабензотриазол-1-ил)мочевины гексафторфосфат (19,1 г, 50,2 ммоль) и триэтиламин (16,9 г, 167,2 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и затем добавляли хлорид аммония (6,7 г, 125,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 50 мл насыщенного водного бикарбоната натрия и органические вещества смешивали с дихлорметаном, и органический слой концентрировали, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного указанного в заголовке соединения этил 4-((*цис*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата **74b** (желтая вязкая жидкость, 17,5 г, выход 134,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 311,20 [M+1].

Стадия 2:

Этил 4-((*цис*-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**74c**)

Этил 4-((*цис*-3-карбамоилциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-

карбоксилат **74b** (17,5 г, 5,64 ммоль) добавляли к дихлорметану (130 мл) и добавляли пиридин (13,2 г, 167,2 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (26,3 г, 125,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси подводили до 3 при помощи 2 н. соляной кислоты и экстрагировали дихлорметаном и сушили над безводным сульфатом натрия, и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения *этил 4-((цис-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата* **74c** (белое твердое вещество, 3,5 г, выход 21,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,46 (d, 1H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,37-4,31 (m, 2H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,48-2,38 (m, 2H), 1,38(t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 293,20 [M+1].

Стадия 3:

4-((цис-3-Цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновая кислота (**74d**)

Этил 4-((цис-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **74c** (3,5 г, 11,9 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана (20 мл) и воды (20 мл) и добавляли гидроксид лития (691 мг, 28,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *4-((цис-3-цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновой кислоты* **74d** (белое твердое вещество, 3,0 г, выход 94,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,30 (br, 1H) 8,58 (d, 1H), 8,53 (s, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,18-3,09 (m, 1H), 2,74-2,65 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,48-2,40 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 265,10 [M+1].

Стадия 4:

цис-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**74e**)

4-((*цис*-3-Цианоциклобутил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновую кислоту **74d** (3,0 г, 11,3 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (30 мл) и добавляли триэтиламин (1,18 г, 11,7 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,22 г, 11,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:10) с получением указанного в заголовке соединения *цис*-3-(2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **74e** (белое твердое вещество, 2,7 г, выход 90,9%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,35 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,90-4,02 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,78-2,66 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 262,10 [M+1].

Стадия 5:

цис-3-(7-Метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**74f**)

цис-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **74e** (500 мг, 19,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (2,4 г, 19,1 ммоль) и карбонат цезия (12,5 г, 38,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили на ротаторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения *цис*-3-(7-метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **74f** (белое твердое вещество, 457 мг, выход 86,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,61 (s, 1H), 4,90-4,02 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,30-3,23 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 1H), 2,89 (s, 3H), 2,76-2,71 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 276,10 [M+1].

Стадия 6:

цис-3-(7-Метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**74g**)

цис-3-(7-Метил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **74f** (457 мг, 1,66 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2 мл очищенной воды с последующим добавлением пероксимоносульфата калия (1,02 г, 1,66

ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления метанола и добавляли 5 мл очищенной воды. Получающуюся в результате смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении для удаления растворителя и посредством этого получали указанное в заголовке соединение *цис*-3-(7-метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **74g** (бледно-желтое твердое вещество, 197 мг, выход 38,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 308,10 [M+1].

Стадия 7:

4-((9-(*цис*-3-Цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 74**)

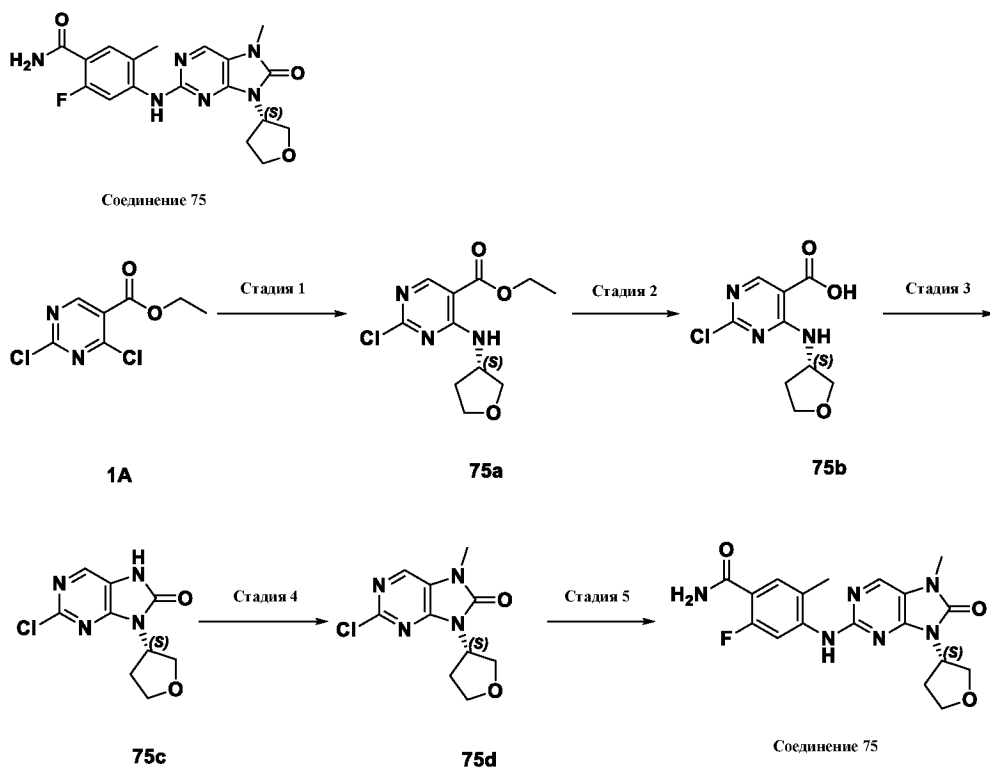
цис-3-(7-Метил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **74g** (197 мг, 0,64 ммоль) и 4-амино-3-метил-2-фторбензамид (538 мг, 3,20 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) с последующим продуванием азотом и добавлением *трет*-бутоксид калия (143 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл очищенной воды и большие количества желтого твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрации и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 74**, 4-((9-(*цис*-3-цианоциклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 25 мг, выход 10,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ8,63 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,87 (d 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,30 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 396,20 [M+1].

Пример 75

(*S*)-2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрил (**соединение 75**)



Стадия 1:

Этил (S)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (75a)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5 г, 5,35 ммоль) и карбонат калия (1,4 г, 22,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли (S)-тетрагидрофуран-3-амин (660 мг, 5,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом и сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения этил (S)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **75a** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 36%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 4,79-4,77 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,04-3,98 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 2,43-2,33 (m, 1H), 1,95-1,88 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 272,00 [M+1].

Стадия 2:

(S)-2-Хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (75b)

Этил (*S*)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **75a** (2,2 г, 8,1 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (5 мл/5 мл) и добавляли гидроксид лития (681 мг, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **75b** (белое твердое вещество, 1,7 г, выход 89%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 13,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,63 (d, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,65-3,63 (m, 1H), 2,50-2,25 (m, 1H), 1,87-1,86 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **244,20** [M+1].

Стадия 3:

(*S*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**75c**)

(*S*)-2-Хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **75b** (1,7 г, 7 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (707 мг, 7 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,9 г, 7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:6) с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-2-хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **75c** (белое твердое вещество, 1,4 г, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,13 (s, 1H), 5,00-4,93 (m, 1H), 4,12-4,06 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,88-3,87 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,43-2,37 (m, 1H), 2,25-2,20 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **241,20** [M+1].

Стадия 4:

(*S*)-2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**75d**)

(*S*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **75c** (1,4 г, 5,8 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (735 мг, 5,8 ммоль) и карбонат цезия (2,85 г, 8,7 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-2-хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **75d** (белое твердое вещество, 1,2 г, выход 85%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,35 (s, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,13-4,07 (dd, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,28-2,27 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **255,20** [M+1].

Стадия 5:

(*S*)-2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрил (**соединение 75**)

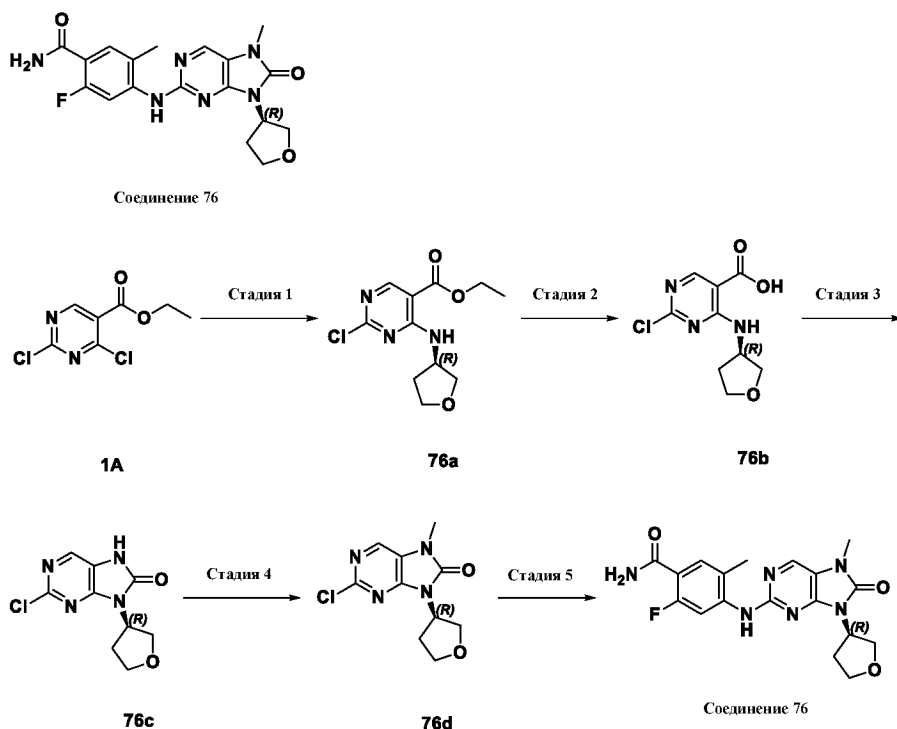
(*S*)-2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **57d** (200 мг, 0,78 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (264 мг, 1,57 ммоль), карбонат цезия (770 мг, 2,36 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (71,4 мг, 0,078 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 75**, (*S*)-2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрила (белое твердое вещество, 58 мг, выход 19%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 4,95-5,02 (m, 1H), 4,07-4,13 (dd, 1H), 3,91-3,99 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,44-2,50 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,20-2,27 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **387,10** [M+1].

Пример 76

(*R*)-2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрил (**соединение 76**)



Стадия 1:

Этил (R)-2-Хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**76a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5 г, 5,35 ммоль) и карбонат калия (1,4 г, 22,6 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли (R)-тетрагидрофуран-3-амин (660 мг, 5,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения этил (R)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **76a** (белое твердое вещество, 4,3 г, выход 65%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 4,83-4,77 (m, 1H), 4,39-4,33 (m, 2H), 4,02-3,98 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 2,43-2,34 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 272,00 [M+1].

Стадия 2:

(R)-2-Хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**76b**)

Этил (R)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **76a**

(4,3 г, 15,8 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (5 мл/5 мл) и добавляли гидроксид лития (1,3 г, 31,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-2-хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **76b** (белое твердое вещество, 2,9 г, выход 87%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 13,83 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 4,62-4,60 (m, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,64-3,56 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 1,88-1,83 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **244,20** [M+1].

Стадия 3:

(*R*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**76c**)

(*R*)-2-Хлор-4-((тетрагидрофуран-3-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **76b** (2,9 г, 11,9 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (1,2 г, 11,9 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,3 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:6) с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-2-хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **76c** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 68%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,36 (s, 1H), 5,04-4,96 (m, 1H), 4,13-4,07 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,29-2,27 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **241,20** [M+1].

Стадия 4:

(*R*)-2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**76d**)

(*R*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **76c** (2,2 г, 9,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (1,1 г, 9,1 ммоль) и карбонат цезия (4,5 г, 13,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали

в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-2-хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **76d** (белое твердое вещество, 1,7 г, выход 82%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,41 (s, 1H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,13-4,08 (dd, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 2,45-2,27 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **255,20** [$M+1$].

Стадия 5:

(*R*)-2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрил (**соединение 76**)

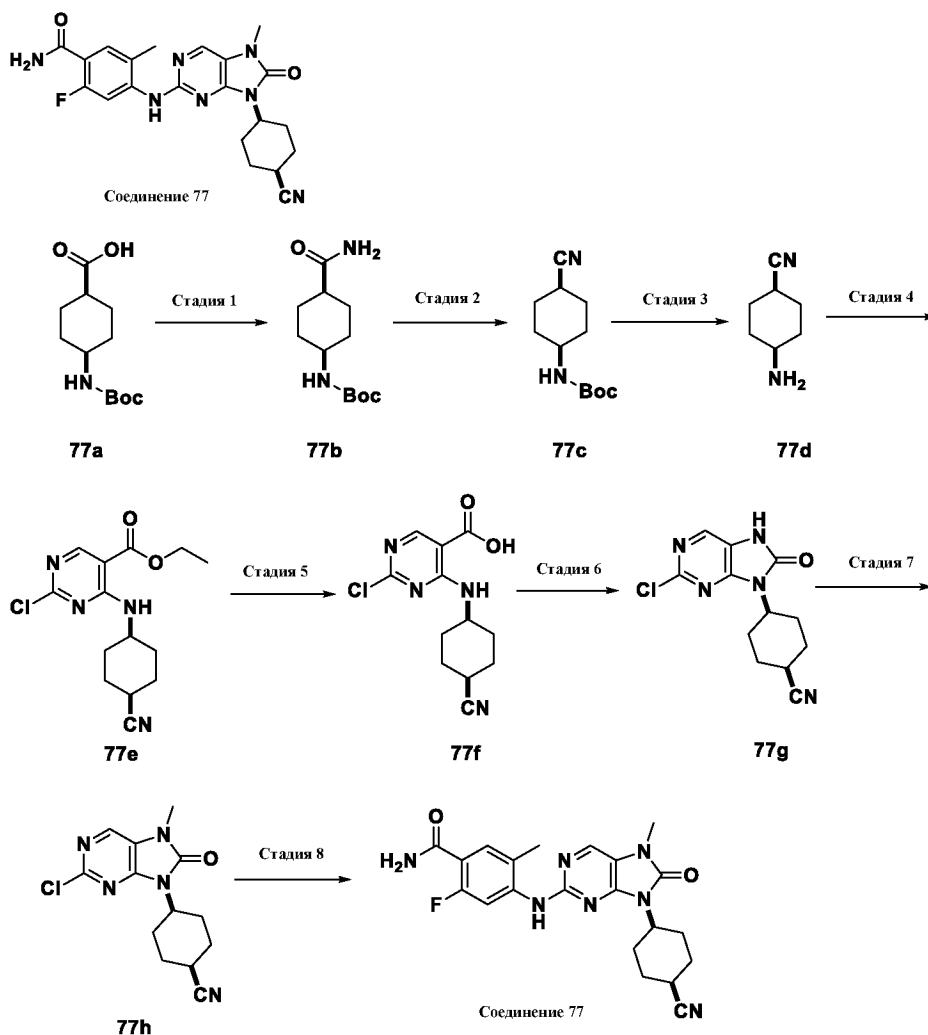
(*R*)-2-Хлор-7-метил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **76d** (200 мг, 0,78 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (264 мг, 1,57 ммоль), карбонат цезия (770 мг, 2,36 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (71,4 мг, 0,078 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 76**, (*R*)-2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамидрила (белое твердое вещество, 31 мг, выход 14,6%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (d, 2H), 4,94-5,02 (m, 1H), 4,06-4,12 (dd, 1H), 3,87-3,98 (m, 2H), 3,82-3,85 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,43-2,45 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 2,19-2,22 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **387,10** [$M+1$].

Пример 77

4-((9-(*цис*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 77**)



Стадия 1:

трет-Бутил(*цис*-4-карбамоилциклогексил)карбамат (77b)

цис-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновую кислоту 77a (5,0 г, 20,5 ммоль) и О-(7-азабензотриазолил)-*N,N,N',N'*-тетраметил-уроний-гексафторфосфат (9,4 г, 24,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,5 г, 82 ммоль) и хлорид аммония (3,3 г, 61,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и органическую фазу отделяли, однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и смешивали с силикагелем для получения образца, который затем очищали при помощи колоночной хроматографии с нормальной фазой с получением продукта, и продукт концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил(*цис*-4-карбамоилциклогексил)карбамата 77b (белое твердое вещество, 3,5 г,

выход 71%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **243,30** [M+1].

Стадия 2:

трет-Бутил(*цис*-4-цианоциклогексил)карбамат (**77c**)

трет-Бутил(*цис*-4-карбамоилциклогексил)карбамат **77b** (3,5 г, 14,4 ммоль) растворяли в 70 мл пиридина. Раствор охлаждали в ледяной бане и затем по каплям добавляли оксихлорид фосфора (7,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции 20 мл воды добавляли в ледяной бане и получающуюся в результате смесь 4 раза экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу 7 раз промывали раствором кислоты, наконец дважды промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали досуха с получением соединения *трет*-бутил(*цис*-4-цианоциклогексил)карбамата **77c** (желтое твердое вещество, 1,5 г, выход 36%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 6,90 (d, 1H), 3,27-3,25 (m, 1H), 3,01-2,99 (m, 1H), 1,86-1,81 (m, 2H), 1,71-1,67 (m, 2H), 1,62-1,54 (m, 2H), 1,43-1,40 (m, 1H), 1,37 (s, 3H), 1,34-1,32 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **225,30** [M+1].

Стадия 3:

цис-4-Аминоциклогексан-1-карбонитрил (**77d**)

трет-Бутил(*цис*-4-цианоциклогексил)карбамат **77c** (1,5 г, 6,7 ммоль) растворяли в хлороводороде в этилацетате (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции осаждали белое твердое вещество. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали досуха с получением указанного в заголовке соединения *цис*-4-аминоциклогексан-1-карбонитрила **77d** (белое твердое вещество, 1 г, выход 90%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **125,30** [M+1].

Стадия 4:

Этил 2-хлор-4-(*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**77e**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (1,48 г, 6,7 ммоль) и карбонат калия (1,38 г, 10 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и при 0°C добавляли *цис*-4-аминоциклогексан-1-карбонитрил **77d** (1 г, 6,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию контролировали при

помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **77e** (белое твердое вещество, 589 мг, выход 60%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,63 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 4,35-4,29 (m, 2H), 4,07-3,99 (m, 1H), 3,11-3,09 (m, 1H), 1,92-1,73 (m, 6H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,47(t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **310,20** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-4-((*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**77f**)

Этил 2-хлор-4-((*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **77e** (589 мг, 1,9 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (4 мл/4 мл) и добавляли гидроксид лития (160 мг, 3,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **77f** (белое твердое вещество, 490 мг, выход 86%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 13,83 (s, 1H), 8,62-8,60 (d, 2H), 4,05-3,98 (m, 1H), 3,10 (t, 1H), 1,94-1,73 (m, 6H), 1,60-1,56 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **282,30** [M+1].

Стадия 6:

цис-4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил (**77g**)

2-Хлор-4-((*цис*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **77f** (490 мг, 1,75 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (176 мг, 1,75 ммоль) и дифенилфосфорил азид (481 мг, 1,75 ммоль).

Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения *цис*-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрила **77g** (белое твердое вещество, 436 мг, выход 68%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,79-1,72 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **278,30** [M+1].

Стадия 7:

цис-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил (**77h**)

цис-4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **77g** (1,6 г, 5,77 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (728 мг, 5,77 ммоль) и карбонат цезия (2,8 г, 8,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения *цис*-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрила **77h** (желтое твердое вещество, 1,25 г, выход 75%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,35 (s, 1H), 4,28-4,19 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 1H), 2,46-2,39 (m, 2H), 2,00 (d, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **292,30** [M+1].

Стадия 8:

4-((9-(*цис*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 77**)

цис-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **77h** (100 мг, 0,34 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (52 мг, 0,34 ммоль), карбонат цезия (332 мг, 1,02 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (31 мг, 0,034 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь

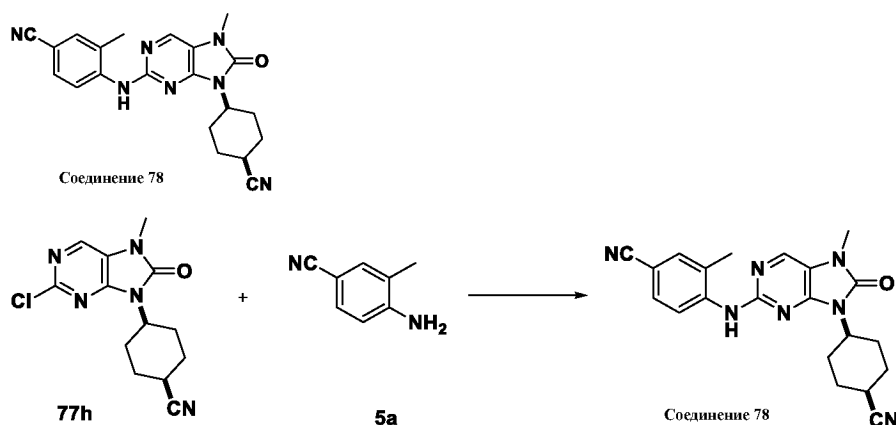
перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 77**, 4-((9-(*цис*-4-цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 44 мг, выход 29,3%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 4,20-4,26 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,44-2,47 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,02 (d, 2H), 1,67-1,81 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 424,20 [M+1].

Пример 78

4-((9-(*цис*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрил (**соединение 78**)



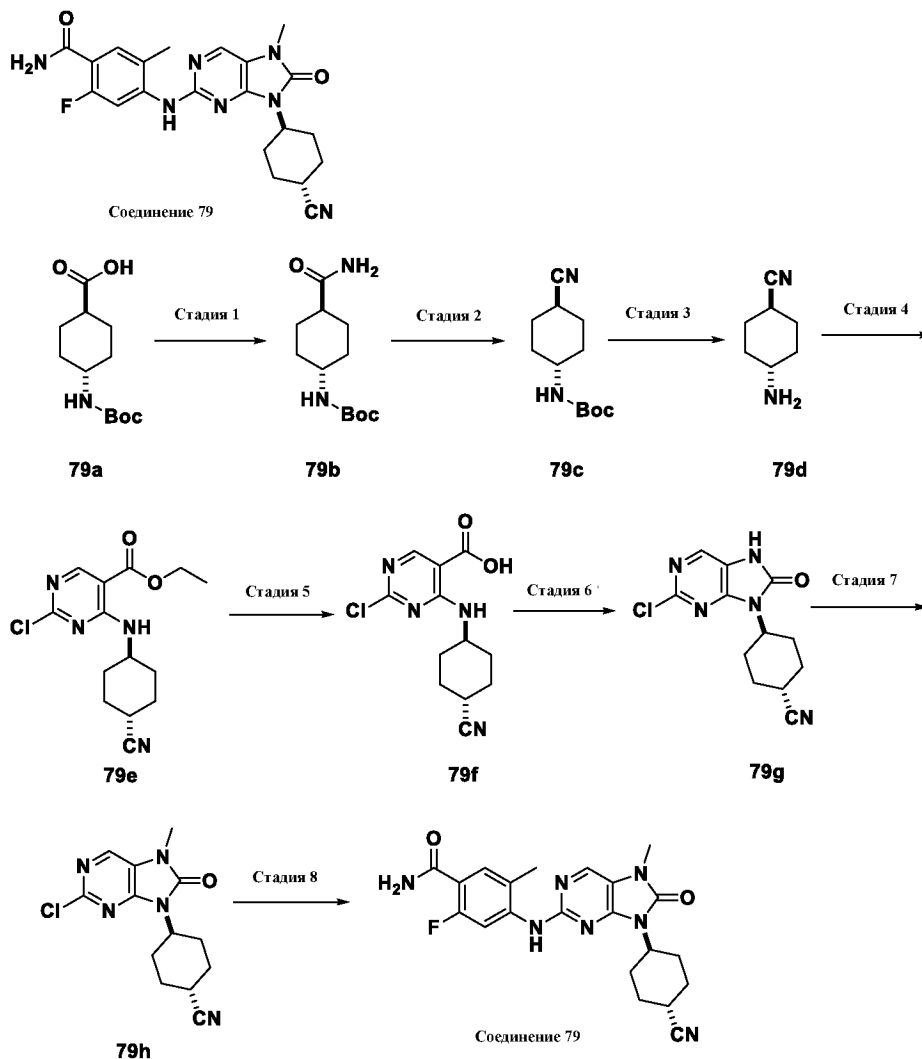
цис-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **77h** (200 мг, 0,68 ммоль), 4-амино-3-метилбензонитрил **5a** (90,7 мг, 0,68 ммоль), карбонат цезия (664 мг, 2 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (62 мг, 0,068 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 78**, 4-((9-(*цис*-4-цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрила (белое твердое вещество, 120 мг, выход 60%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 1H), 3,21 (s, 1H), 2,50-2,48 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10-2,01 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 406,20 [M+1].

Пример 79

4-((9-(*транс*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 79**)



Стадия 1:

трет-Бутил(*транс*-4-карбамоилциклогексил)карбамат (**79b**)

транс-4-((*трет*-Бутоксикарбонил)амино)циклогексан-1-карбоновую кислоту **79a** (5,0 г, 20,5 ммоль) и О-(7-азабензотриазолил)-*N,N,N',N'*-тетраметил-уроний-гексафторфосфат (9,4 г, 24,7 ммоль) растворяли в дихлорметане (15 мл). Раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (10,5 г, 82 ммоль) и хлорид аммония (3,3 г, 61,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и органическую фазу отделяли, однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали при помощи препаративной жидкостной хроматографии среднего давления с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил(*транс*-4-карбамоилциклогексил)карбамата **79b** (белое твердое вещество, 4,4 г, выход 83%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **243,30** [M+1].

Стадия 2:

трет-Бутил(*транс*-4-цианоциклогексил)карбамат (**79c**)

транс-Бутил(*цис*-4-карбамоилциклогексил)карбамат **79b** (4,4 г, 18,0 ммоль) растворяли в 70 мл пиридина. Раствор охлаждали в ледяной бане и затем к реакционной смеси по каплям добавляли оксихлорид фосфора (7,7 мл). Реакционную смесь перемешивали в ледяной бане в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции 20 мл воды добавляли в ледяной бане и получающуюся в результате смесь 4 раза экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу 7 раз промывали раствором кислоты, наконец дважды промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением соединения *трет*-бутил(*транс*-4-цианоциклогексил)карбамата **79c** (желтое твердое вещество, 1,2 г, выход 30%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 6,80 (m, 1H), 3,24-3,22 (m, 1H), 2,63-2,55 (m, 1H), 1,99-1,95 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,56-1,46 (m, 2H), 1,36 (s, 9H), 1,21-1,11 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **225,30** [M+1].

Стадия 3:

транс-4-Аминоциклогексан-1-карбонитрил (**79d**)

трет-Бутил(*цис*-4-цианоциклогексил)карбамат **79c** (1,2 г, 9,6 ммоль) растворяли в хлороводороде в этилацетате (20 мл) и реакционную смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *транс*-4-аминоциклогексан-1-карбонитрила **79d** (белое твердое вещество, 660 мг, выход 60%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **125,30** [M+1].

Стадия 4:

Этил 2-хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат
(**79e**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (1,4 г, 5,35 ммоль) и карбонат калия (1,4 г, 10,7 ммоль) растворяли в ацетонитриле (10 мл) и при 0°C добавляли *транс*-4-аминоциклогексан-1-карбонитрил **79d** (660 мг, 5,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом и органическую фазу однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **79e** (белое твердое вещество, 810 мг, выход 62%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 4,04-3,96 (m, 1H), 4,04-3,67 (m, 1H), 2,76-2,70 (m, 1H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H), 1,47-1,37 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **310,20** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота
(**79f**)

Этил 2-хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **79e** (810 мг, 2,6 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (4 мл/4 мл) и добавляли гидроксид лития (247 мг, 5,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до 4-5 и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **79f** (белое твердое вещество, 790 мг, выход 86%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (d, 1H), 4,01-3,87 (m, 1H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,03-1,93 (m, 4H), 1,72-1,63 (m, 2H), 1,44-1,35 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **282,30** [M+1].

Стадия 6:

транс-4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил (**79g**)

2-Хлор-4-((*транс*-4-цианоциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **79f** (730 мг, 2,6 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (263 мг, 2,6 ммоль) и дифенилфосфорил азид (715 мг, 2,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения *транс*-4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрила **79g** (белое твердое вещество, 553 мг, выход 68%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,63 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 2,78-2,72 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 4H), 1,82-1,68 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **278,30** [M+1].

Стадия 7:

транс-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил (**79h**)

транс-4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **79g** (553 мг, 2 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (252 мг, 2 ммоль) и карбонат цезия (977 мг, 3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 10 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения *транс*-4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрила **79h** (желтое твердое вещество, 420 мг, выход 72%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,34 (s, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 2,79-2,72 (m, 1H), 2,22-2,13 (m, 4H), 1,82-1,70 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **292,30** [M+1].

Стадия 7:

4-((9-((*транс*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-

ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 79**)

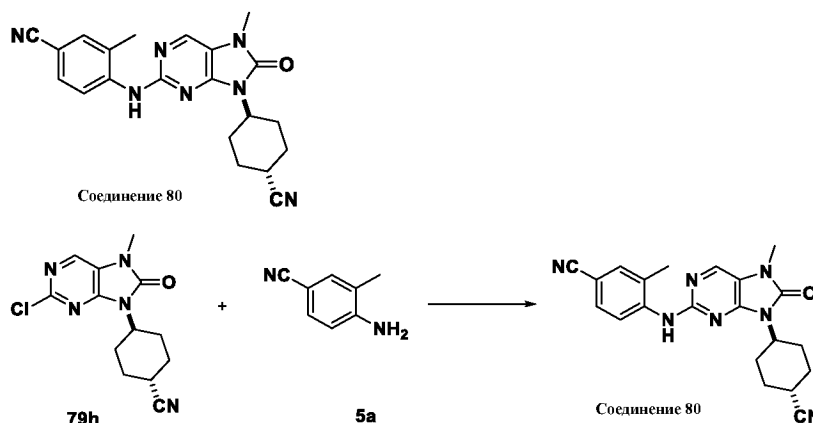
транс-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **79h** (100 мг, 0,34 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (52 мг, 0,34 ммоль), карбонат цезия (332 мг, 1,02 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (31 мг, 0,034 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 79**, 4-((9-(*транс*-4-цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 57 мг, выход 36,2%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,95 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,20-4,29 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,60-2,67 (m, 1H), 2,25-2,34 (m, 5H), 2,15 (d, 2H), 1,83 (d, 2H), 1,72-1,76 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 424,20 [M+1].

Пример 80

4-((9-(*транс*-4-Цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрил (**соединение 80**)



транс-4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклогексан-1-карбонитрил **79h** (200 мг, 0,68 ммоль), 4-амино-3-метилбензонитрил **5a** (90,7 мг, 0,68 ммоль), карбонат цезия (664 мг, 2 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (62 мг, 0,068 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим

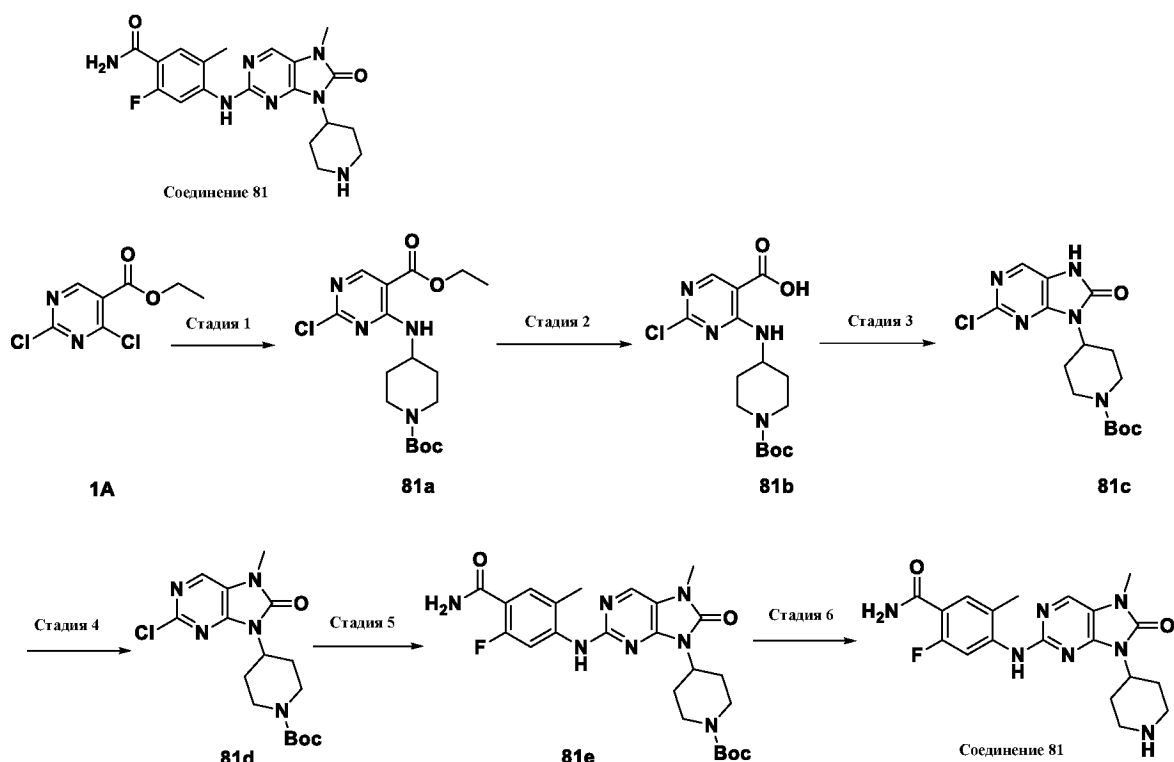
продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 80**, 4-((9-(*транс*-4-цианоциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрила (белое твердое вещество, 120 мг, выход 60%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,60 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,12 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,62 (s, 1H), 4,26-4,18 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,31-2,27 (m, 2H), 2,24-2,07 (m, 2H), 1,76 (dd, 2H), 1,75-1,64 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 406,20 [M+1].

Пример 81

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(пиперидин-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 81**)



Стадия 1:

Этил 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**81a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5 г, 22,6 ммоль) и карбонат калия (6,2 г, 45,2 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли *трет*-бутил

4-аминопиперидин-1-карбоксилат (4,5 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом, и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **81a** (белое твердое вещество, 8,2 г, выход 95%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 4,33-4,28 (m, 2H), 4,17-4,14 (m, 1H), 3,85 (d, 2H), 2,94 (s, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,51-1,44 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,32-1,29 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **385,10** [M+1].

Стадия 2:

4-((1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**81b**)

Этил 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **81a** (8,2 г, 21,3 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (10 мл/5 мл) и добавляли гидроксид лития (1,8 г, 42,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подводили до 4-5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-((1-(*трет*-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **81b** (белое твердое вещество, 7 г, выход 86%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 4,20-4,10 (m, 1H), 3,87-3,84 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,91-1,73 (m, 3H), 1,41 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **357,10** [M+1].

Стадия 3:

трет-Бутил 4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**81c**)

4-((1-(*трет*-Бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-

карбоновую кислоту **81b** (7 г, 19,6 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (1,96 г, 19,6 ммоль) и дифенилфосфорил азид (5,4 г, 19,6 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 110°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:10) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил 4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилата **81c** (белое твердое вещество, 6,4 г, выход 87%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,14 (s, 1H), 4,41-4,33 (m, 1H), 4,06 (d, 2H), 2,88 (s, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 1,84-1,71 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **354,10** [M+1].

Стадия 4:

трет-Бутил 4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**81d**)

трет-Бутил 4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат **81c** (6,4 г, 18,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл), и при 0°C добавляли диметилсульфат (2,28 г, 18,1 ммоль) и карбонат цезия (8,5 г, 27,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил 4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилата **81d** (белое твердое вещество, 5,4 г, выход 79%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,36 (s, 1H), 4,46-4,37 (m, 1H), 4,05 (d, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,87 (s, 2H), 2,33-2,19 (m, 2H), 1,74-1,72 (m, 2H), 1,43 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **368,10** [M+1].

Стадия 5:

трет-Бутил 4-(2-((4-карбамоил-5-фтор-2-метилфенил)амино)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат (**81e**)

трет-Бутил 4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат **81d** (200 мг, 0,54 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (181 мг, 0,54 ммоль), карбонат цезия (528 мг, 1,08 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (50 мг, 0,054 ммоль) растворяли

в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 60/1) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил 4-(2-((4-карбамоил-5-фтор-2-метилфенил)амино)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилата **81e** (белое твердое вещество, 119 мг, выход 58%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,31 (s, 1H), 4,40-4,34 (m, 1H), 4,10 (dd, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,88-2,74 (m, 2H), 2,37-2,30 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,75 (d, 2H), 1,40 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 500,20 [M+1].

Стадия 6:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(пиперидин-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 81**)

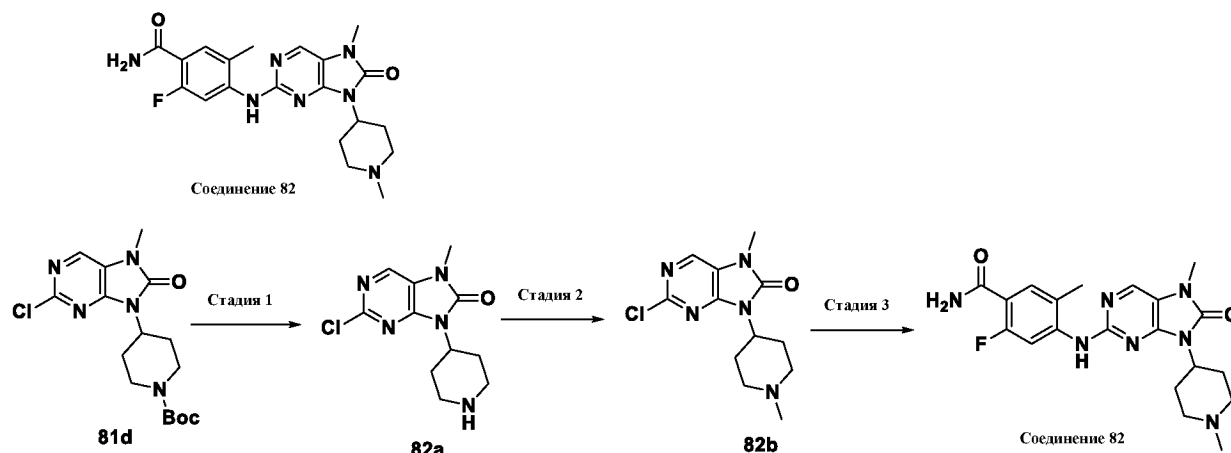
трет-Бутил 4-(2-((4-карбамоил-5-фтор-2-метилфенил)амино)-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат **81e** (119 мг, 0,23 ммоль) добавляли в одногорловую колбу объемом 50 мл и в нее добавляли 2М этилацетата гидрохлорид (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 81**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(пиперидин-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 32 мг, выход 23%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45-7,37 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,08-3,05 (m, 2H), 2,57-2,51 (m, 2H), 3,39-3,32 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,68-1,64 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 400,20 [M+1].

Пример 82

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 82**)



Стадия 1:

2-Хлор-7-метил-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**82a**)

трет-Бутил 4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)пиперидин-1-карбоксилат **81d** (2 г, 5,4 ммоль) добавляли в реакционную колбу и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 2М раствор соляной кислоты-этилацетата (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали с получением соли гидрохлорида указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она в виде соли гидрохлорида **82a** (белое твердое вещество, 1,4 г, выход 91%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,39 (s, 1H), 6,42 (s, 1H), 4,59-4,53 (m, 1H), 3,39 (s, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,16-3,04 (m, 2H), 2,62- 2,50 (m, 2H), 2,07-1,93 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **268,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**82b**)

2-Хлор-7-метил-9-(пиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **82a** (1,4 г, 5,4 ммоль) растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли молекулярное сито 4Å (100 мг) с последующим добавлением полиформальдегида (783 мг, 27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Добавляли цианоборгидрид натрия (1 г, 16,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **82b** (белое твердое вещество, 600 мг, выход 62%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,35 (s, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,92 (d, 2H), 2,45-2,41 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 2,09-2,03 (m, 2H), 1,70-1,67 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **282,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 82**)

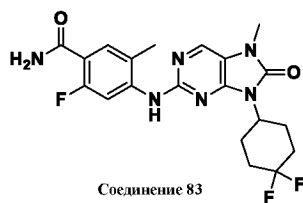
2-Хлор-7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **82b** (150 мг, 0,53 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (178 мг, 1,06 ммоль), карбонат цезия (518 мг, 1,59 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (48 мг, 0,053 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1), а затем при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 82**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-9-(1-метилпиперидин-4-ил)-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 20 мг, выход 18%).

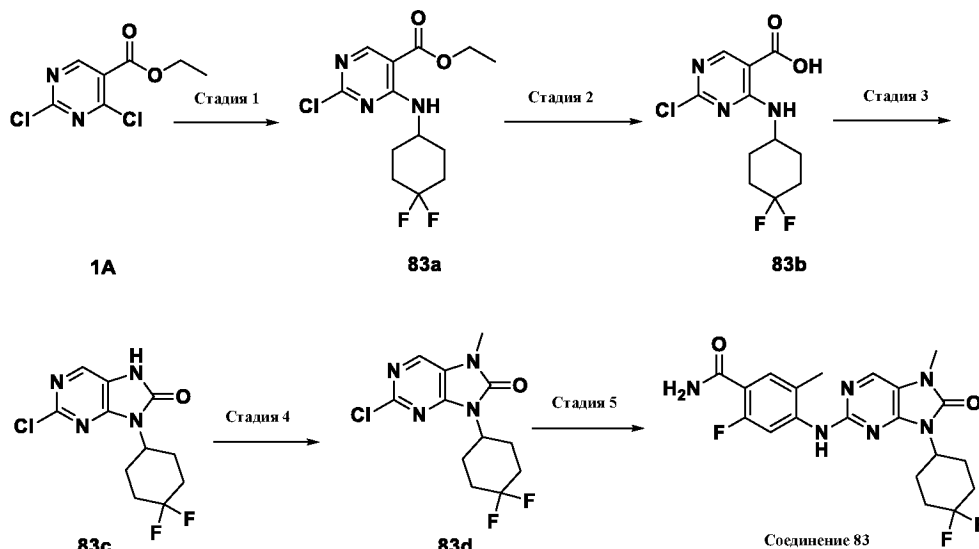
^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,27 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,93-7,89 (d, 1H), 7,58-7,55 (d, 1H), 7,22 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,95-2,92 (d, 2H), 2,67-2,55 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,10-2,04 (m, 2H), 1,91 (s, 1H), 1,72-1,68 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **414,20** [M+1].

Пример 83

4-((9-(4,4-Дифторциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 83**)





Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**83a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (6,5 г, 29,41 ммоль) и 4,4-дифторциклогекса-1-амин гидрохлорид (5,0 г, 29,41 ммоль) растворяли в ацетонитриле (100 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли карбонат калия (10,16 г, 73,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **83a** (белое твердое вещество, 8,0 г, выход 85,10%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,85 (s, 1H), 8,11 (d, 1H), 4,34-4,25 (m, 2H), 4,21-4,10 (m, 1H), 2,11-1,91 (m, 6H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,23 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **320,10** [$M+1$].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**83b**)

Этил 2-хлор-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **83a** (4 г, 12,47 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (50 мл/50 мл) и добавляли гидроксид лития (597 мг, 24,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при

пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до приблизительно 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((4,4-дифторциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **83b** (белое твердое вещество, 3,4 г, выход 91,53%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,79 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (d, 1H), 4,22-4,06 (m, 1H), 2,12-1,89 (m, 6H), 1,72-1,56 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **292,00** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(4,4-дифторциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**83c**)

2-Хлор-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **83b** (3,34 г, 11,45 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (50 мл) и добавляли триэтиламин (1,6 мл, 11,45 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,22 мл, 11,45 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. Реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой, и концентрирование и сушку осуществляли в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(4,4-дифторциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **83c** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 78,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,46-4,36 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 6H), 1,87-1,80 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **289,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(4,4-дифторциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**83d**)

2-Хлор-9-(4,4-дифторциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **83c** (2,62 г, 9,08 ммоль) растворяли в диметилформамиде (50 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (1,14 г, 9,08 ммоль) и карбонат цезия (4,44 г, 13,61 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(4,4-дифторциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-она **83d** (белое твердое вещество, 2,2 г, выход 80%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,37 (s, 1H), 4,55-4,39 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,21-2,01 (m, 6H), 1,90-1,79 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **303,10** [M+1].

Стадия 5:

4-((9-(4,4-Дифторциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 83**)

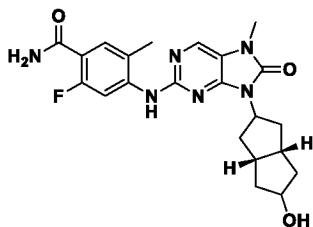
2-Хлор-7-метил-9-(4,4-дифторциклогексил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **83d** (150 мг, 0,495 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (166,6 мг, 0,991 ммоль), карбонат цезия (323 мг, 0,991 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (45 мг, 0,05 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 83**, 4-((9-(4,4-дифторциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 30 мг, выход 14%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 4,45-4,38 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,18-1,94 (m, 6H), 1,87-1,81 (m, 2H).

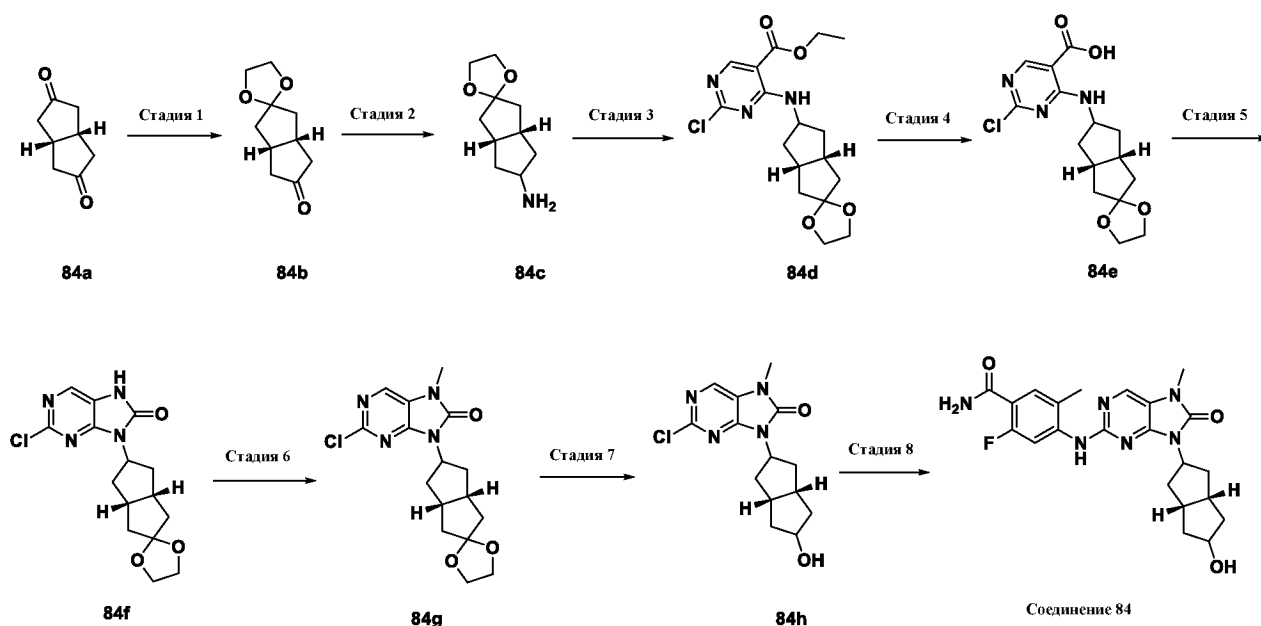
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **435,10** [M+1].

Пример 84

2-Фтор-4-((9-((3aR,6aS)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 84**)



Соединение 84



Стадия 1:

(3*aR*,6*aS*)-Тетрагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5(3*H*)-он (**84b**)

(3*aS*,6*aS*)-Тетрагидропирен-2,5(1*H*,3*H*)-дион **84a** (20 г, 145 ммоль) и *para*-толуолсульфоновую кислоту (2,7 г, 14,5 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и растворяли в толуоле (250 мл), и по каплям при 120°C добавляли этиленгликоль (7,3 мл, 130 ммоль). После добавления реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4/1) с получением указанного в заголовке соединения (3*aR*,6*aS*)-тетрагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5(3*H*)-она **84b** (бледно-желтая жидкость, 10,8 г, выход 40,88%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **183,10** [M+1].

Стадия 2:

(3*aR*,6*aS*)-Гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-амин (**84c**)

(3*aR*,6*aS*)-Тетрагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5(3*H*)-он **84b** (10,8 г, 59 ммоль) растворяли в метаноле (100 мл) и добавляли ацетат аммония (45 г, 590 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 55°C в течение 2 ч. Добавляли цианоборгидрид натрия (5,5 г, 88,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной

хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения (3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-амин **84c** (неочищенная, желтая жидкость, 5,5 г, выход 17,82%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **184,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**84d**)

(3a*R*,6a*S*)-Гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-амин **84c** (5,5 г, 30,03 ммоль) и карбонат калия (12,4 г, 90,1 ммоль) тщательно перемешивали с ацетонитрилом (100 мл) и при 0°C добавляли этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (9,9 г, 45,05 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали. Фильтрат собирали и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 8/1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксино]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **84d** (бледно-желтое твердое вещество, 0,74 г, выход 6,70%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **368,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-4-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**84e**)

Этил 2-хлор-4-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксан]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **84d** (0,74 г, 2,01 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (1/1, 40 мл) и добавляли гидроксид лития моногидрат (0,24 г, 6,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подвели до приблизительно 3 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре собирали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-(((3a*R*,6a*S*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксидо]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **84e** (белое твердое вещество, 0,5 г, выход 73,20%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **340,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**84f**)

2-Хлор-4-(((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксидо]-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **84e** (0,5 г, 1,47 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,41 г, 1,47 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (20 мл) и по каплям при 0°C добавляли триэтиламин (0,2 мл, 1,47 ммоль). После добавления реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин и затем перемешивали при 120°C в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. Реакционную смесь выливали в шестикратный объем ледяной воды и бледно-желтое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали водой (60 мл) и сушили с получением желаемого соединения 2-хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксино]-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **84f** (бледно-желтое твердое вещество, 0,38 г, выход 76,77%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **337,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксолан]-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**84g**)

2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксидо]-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **84f** (0,38 г, 1,13 ммоль), диметилсульфат (0,14 г, 1,13 ммоль) и карбонат цезия (0,55 г, 1,69 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксино]-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **84g** (желтая жидкость, неочищенная, 0,68 г, выход 174%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **351,10** [M+1].

Стадия 7:

2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**84h**)

2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-спиро[пентален-2,2'-[1,3]диоксидо]-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **84g** (0,39 г, 1,13 ммоль, теоретическое) растворяли в смеси тетрагидрофуран/метанол (10/1, 11 мл) и добавляли разбавленную соляную кислоту (3,8 мл, 3 моль/л). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, концентрировали для удаления тетрагидрофурана и метанола, рН подводили до приблизительно 8 насыщенным бикарбонатом натрия и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением желтого твердого вещества (0,37 г), которое затем растворяли в смеси тетрагидрофуран/метанол (10/1, 11 мл), и добавляли боргидрид натрия (0,05 г, 1,35 ммоль). Смесь готовили при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную систему гасили водой (0,5 мл) и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1/2) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **84h** (белое твердое вещество, 0,27 г, выход 77,38%).

Стадия 8:

2-Фтор-4-((9-((3*aR*,6*aS*)-5-гидроксиоктагидропентален-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 84**)

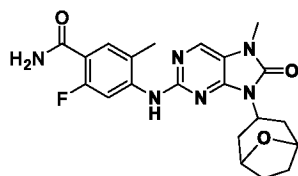
2-Хлор-9-((3*aR*,6*aS*)-5-гидроксиоктагидропентен-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **84h** (0,19 г, 0,61 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (0,41 г, 2,46 ммоль), карбонат цезия (0,8 г, 2,46 ммоль) и Brettphos G3 Pd (56 мг, 0,061 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и систему трижды продували азотом. Реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ (дихлорметан)/MeOH (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 84** 2-фтор-4-((9-((3*aR*,6*aS*)-5-гидроксиоктагидропентан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 0,14 г, выход 52,10%).

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,49 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,61-4,52 (m, 1H), 4,09-3,99 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,36-2,30 (m, 4H), 2,07-1,98 (m, 4H), 1,37-1,28 (m, 3H), 1,23 (d, 2H).

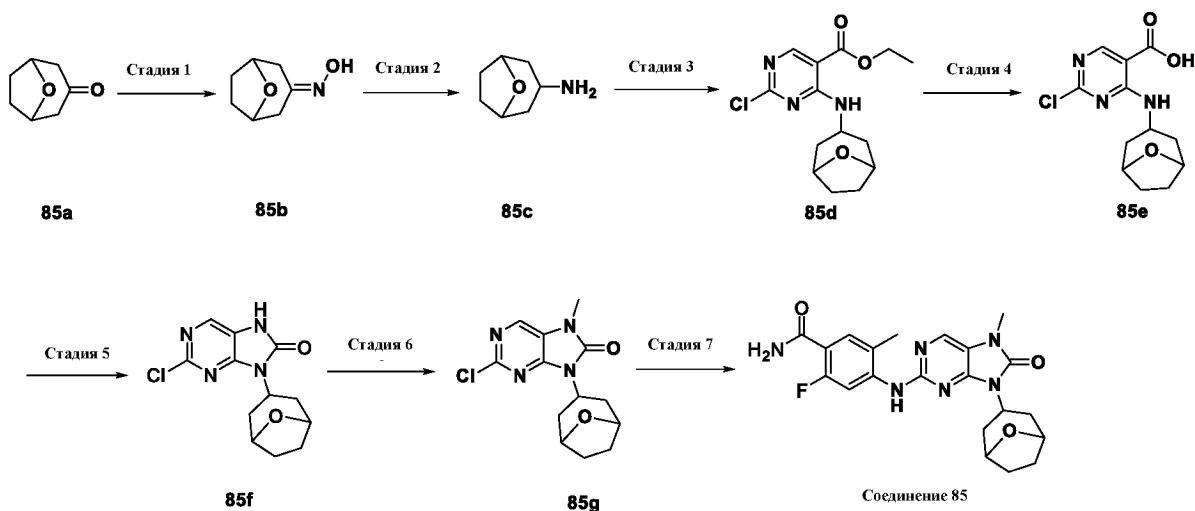
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **441,20** [M+1].

Пример 85

4-((9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 85**)



Соединение 85



Стадия 1:

8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-он оксим (**85b**)

8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-он **85a** (1,4 г, 11,1 ммоль), гидросиламин гидрохлорид (925 мг, 13,3 ммоль) и карбонат калия (3,1 г, 22,2 ммоль) растворяли в смеси растворителей этанола/вода (10/5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления этанола и добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-он оксима **85b** (бледно-желтое твердое вещество, неочищенное, 1,56 г, выход 100%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **142,10** [M+1].

Стадия 2:

8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-амин (**85c**)

8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-он оксим **85b** (1,5 г, 10,64 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и при комнатной температуре добавляли гексагидрат хлорида никеля

(2,53 г, 10,64 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем охлаждали до -30°C . Медленно добавляли боргидрид натрия (6,0 г, 159,6 ммоль) и после добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-амин **85c** (бледно-желтое масло, 639 мг, выход 45%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **128,10** $[M+1]$.

Стадия 3:

Этил 4-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**85d**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (1,1 г, 5,03 ммоль) и карбонат калия (1,74 г, 12,58 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-амин **85c** (639 мг, 5,03 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре 3 раза промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **85d** (белое твердое вещество, 1,01 г, выход 64,3%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,91 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 4,38-4,31 (m, 4H), 4,30-4,24 (m, 1H), 2,20-2,08 (m, 2H), 2,02-1,90 (m, 4H), 1,66 (d, 2H), 1,32 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **312,10** $[M+1]$.

Стадия 4:

4-((8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**85e**)

Этил 4-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **85d** (1,0 г, 3,21 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и добавляли гидроксид лития (308 мг, 12,83 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на ротаторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подводили

до приблизительно 4, и белое твердое вещество осаждалось. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1), концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 4-((8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **85e** (белое твердое вещество, 808 мг, выход 87,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,83 (s, 1H), 9,17 (d, 1H), 8,59 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,29-4,22 (m, 1H), 2,17-2,07 (m, 2H), 2,00-1,89 (m, 4H), 1,65 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **284,20** [M+1].

Стадия 5:

9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**85f**)

4-((8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **85e** (808 мг, 2,85 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (288 мг, 2,85 ммоль) и дифенилфосфорил азид (784 мг, 2,85 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:10) с получением указанного в заголовке соединения 9-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **85f** (белое твердое вещество, 653 мг, выход 71%).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 11,64 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,47-4,44 (m, 2H), 4,42-4,40 (m, 1H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 2H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,81-1,75 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **281,10** [M+1].

Стадия 6:

9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**85g**)

9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **85f** (653 мг, 2,33 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (293 мг, 2,33 ммоль) и карбонат цезия (1,52 г, 4,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 30 мл воды и этилацетата, и органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 9-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **85g** (белое твердое вещество, 533 мг, выход 81,6%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,36 8,34 (m, 1H), 4,51-4,47 (m, 2H), 4,45-4,42 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,79 (t, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,20** [M+1].

Стадия 7:

4-((9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 85**)

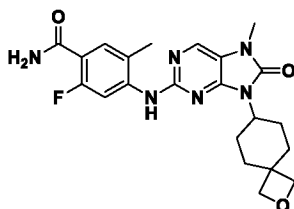
9-(8-Оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **85g** (100 мг, 0,34 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (57 мг, 0,34 ммоль), карбонат цезия (221 мг, 0,68 ммоль) и Brettphos Pd G3 (31 мг, 0,034 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 85**, 4-((9-(8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 41 мг, выход 28,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,79 (s, 1H), 8,24-8,16 (m, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,53-4,37 (m, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,24-2,15 (m, 2H), 2,03 (t, 2H), 1,87 (s, 2H), 1,67 (d, 2H).

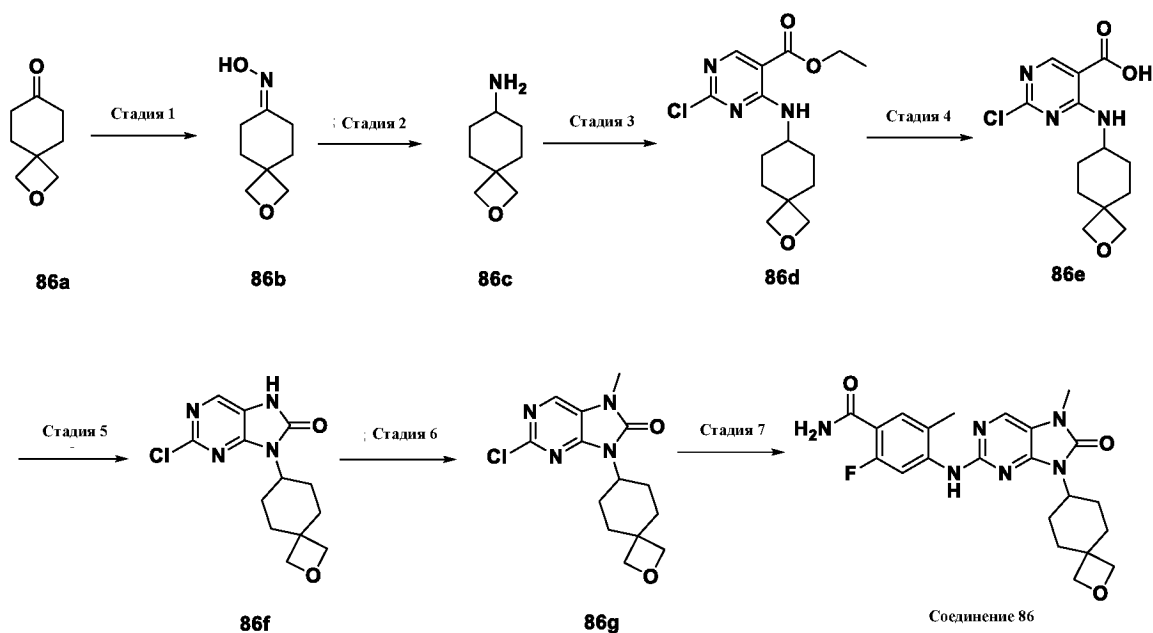
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **427,20** [M+1].

Пример 86

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 86**)



Соединение 86



Стадия 1:

2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-он оксим (**86b**)

2-Оксаспиро [3.5]нонан-7-он **86a** (1,5 г, 10,7 ммоль), гидроксилламин гидрохлорид (744 мг, 10,7 ммоль) и карбонат калия (2,95 г, 21,4 ммоль) растворяли в смеси растворителей этанола/вода (10/5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-он оксима **86b** (бледно-желтое твердое вещество, неочищенное, 1,45 г, выход 89%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **156,10** [M+1].

Стадия 2:

2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-амин (**86c**)

2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-он оксим **86b** (1,45 г, 9,34 ммоль) растворяли в метаноле (30 мл) и при комнатной температуре добавляли гексагидрат хлорида никеля (2,22 г, 9,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч и затем охлаждали до -30°C. Медленно добавляли боргидрид натрия (5,3 г, 140,1 ммоль) и после добавления реакцию смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органический слой концентрировали с получением указанного в

заголовке соединения 2-оксаспиро[3.5]нонан-7-амина **86с** (бледно-желтое масло, 481 мг, выход 37,6%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **142,20** [M+1].

Стадия 3:

Этил 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**86d**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (753 мг, 3,41 ммоль) и карбонат калия (940 мг, 6,81 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли 8-оксабицикло[3.2.1]октан-3-амин **86с** (481 мг, 3,41 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду (30 мл) и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре 3 раза промывали водой и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **86d** (белое твердое вещество, 640 мг, выход 57,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,61 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 4,34-4,29 (m, 4H), 4,24 (s, 2H), 3,98-3,89 (m, 1H), 2,05-1,92 (m, 2H), 1,86-1,75 (m, 2H), 1,65-1,56 (m, 2H), 1,45-1,35 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **326,20** [M+1].

Стадия 4:

4-((2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**86e**)

Этил 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **86d** (640 мг, 1,96 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и добавляли гидроксид лития (189 мг, 7,86 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до приблизительно 4, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-((2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **86e** (белое твердое вещество, 518 мг, выход 88,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 13,74 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 3,97-3,84 (m, 1H), 1,99 (d, 2H), 1,86-1,76 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 1,42-1,26 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **298,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**86f**)

4-((2-Оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **86e** (518 мг, 1,74 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (175 мг, 1,74 ммоль) и дифенилфосфорил азид (479 мг, 1,74 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:10) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **86f** (белое твердое вещество, 353 мг, выход 72,8%).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО) δ 11,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,24 (s, 2H), 4,15-4,08 (m, 1H), 2,24-2,08 (m, 4H), 1,69 (d, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**86g**)

2-Хлор-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **86f** (353 мг, 1,18 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (150 мг, 1,18 ммоль) и карбонат цезия (464 мг, 3,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 30 мл воды и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **86g** (белое твердое вещество, 313 мг, выход 85,5%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,34 (s, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,25 (s, 2H), 4,22- 4,08 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,22-2,05 (m, 4H), 1,69 (d, 2H), 1,64-1,50 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **309,20** [M+1].

Стадия 7:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 86**)

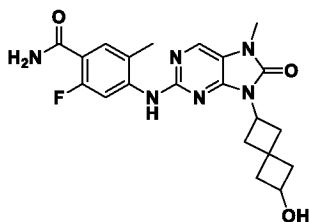
2-Хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **86g** (60 мг, 0,194 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (33 мг, 0,194 ммоль), карбонат цезия (127 мг, 0,39 ммоль) и Brettphos Pd G3 (17 мг, 0,019 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 86**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3.5]нонан-7-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 21 мг, выход 24,7%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,27 (s, 3H), 2,16 (d, 4H), 1,72-1,64 (m, 2H), 1,53 (t, 2H).

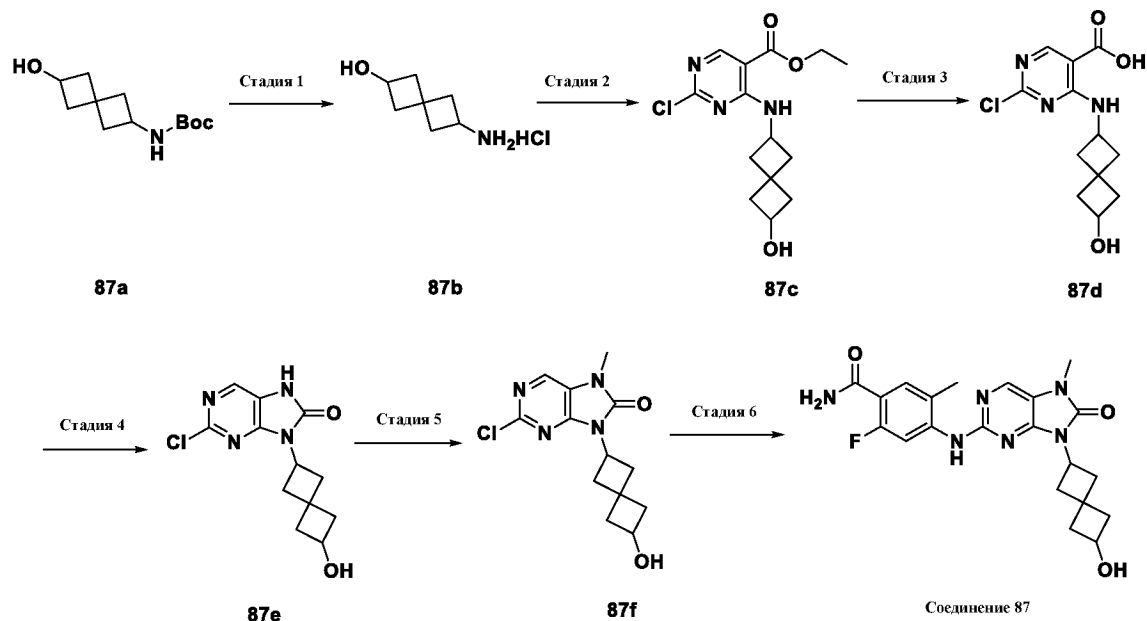
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **441,20** [M+1].

Пример 87

2-Фтор-4-((9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 87**)



Соединение 87



Стадия 1:

6-Аминоспиро[3,3]гептан-2-ол гидрохлорид (**87b**)

трет-Бутил (6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)карбамат **87a** (2 г, 8,80 ммоль) растворяли в 4М хлороводород-1,4-диоксане (15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания раствора 1,4-диоксана с получением указанного в заголовке соединения 6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ол гидрохлорида **87b** (бледно-желтое твердое вещество, неочищенное, 1,44 г, выход 100%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **163,10** [M+1].

Стадия 2:

Этил 2-хлор-4-((6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**87c**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (2,92 г, 13,20 ммоль) и 6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ол гидрохлорид **87b** (1,44 г, 8,80 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при перемешивании добавляли карбонат калия (3,65 г, 26,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **87c** (белое

твердое вещество г, 1,36 г, выход 49,57%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,44-4,34 (m, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,02-3,93 (m, 1H), 2,43-2,35 (m, 2H), 2,34-2,27 (m, 1H), 2,23-2,16 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **312,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-4-((6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**87d**)

Этил 2-хлор-4-((6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **87c** (1,0 г, 3,21 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл воды и добавляли гидроксид лития (269 мг, 6,42 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **87d** (760 мг, белое твердое вещество, выход 83,52%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,75 (s, 1H), 8,62 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 2,42-2,35 (m, 2H), 2,33-2,27 (m, 1H), 2,22-2,16 (m, 1H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **284,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**87e**)

2-Хлор-4-((6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **87d** (760 мг, 2,68 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,37 мл, 2,68 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,57 мл, 2,68 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой, концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **87e** (580 мг, белое твердое вещество, выход 77,13%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32-2,21 (m, 3H), 1,92-1,87 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **281,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**87f**)

2-Хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **87e** (580 мг, 2,07 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (260 мг, 2,07 ммоль) и карбонат цезия (1,3 г, 4,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **87f** (380 мг, белое твердое вещество, выход 62,40%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,33 (s, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,70-4,66 (m, 1H), 4,05-3,96 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,95-2,87 (m, 2H), 2,51-2,43 (m, 1H), 2,31-2,25 (m, 3H), 1,93-1,87 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Фтор-4-((9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 87**)

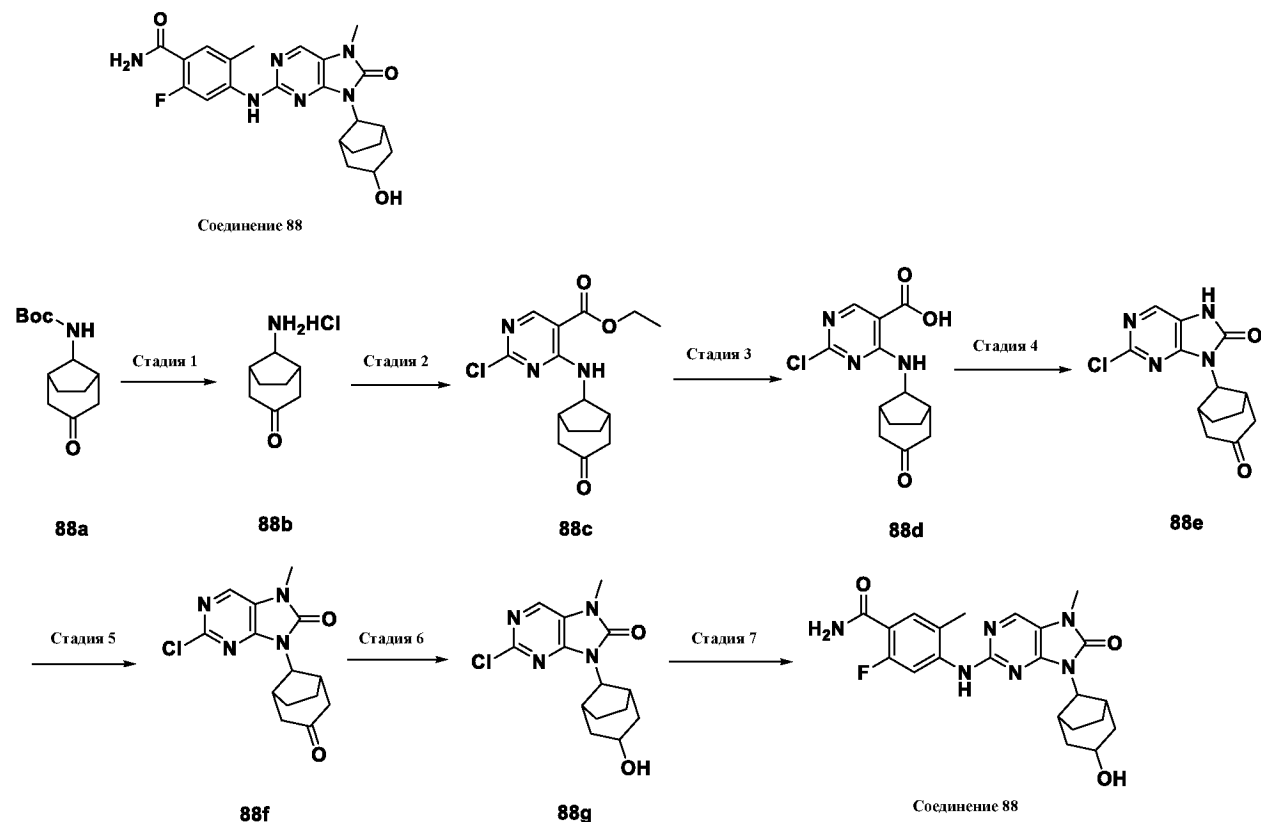
2-Хлор-9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **87f** (130 мг, 0,44 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (222 мг, 1,32 ммоль), карбонат цезия (311 мг, 0,88 ммоль) и Brettphos Pd G3 (40 мг, 0,044 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 87**, 2-фтор-4-((9-(6-гидроксиспиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 35 мг, выход 18,62%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,51 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,85 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,03-3,94 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,99-2,90 (m, 2H), 2,46-2,40 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,27-2,13 (m, 3H), 1,92-1,83 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **427,20** [M+1].

Пример 88

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 88**)



Стадия 1:

8-Аминобицикло[3.2.1]октан-3-он гидрохлорид (**88b**)

трет-Бутил (3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)карбамат **88a** (1,0 г, 4,18 ммоль) растворяли в 4 н. гидрохлориде диоксана (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно концентрировали и сушили с получением желаемого соединения 8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-он гидрохлорида **88b** (белое твердое вещество, 730 мг, выход 99,45%).

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,77 (s, 2H), 3,36 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 2H), 2,16-2,13 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 2H), 1,43-1,42 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **176,20** [M+1].

Стадия 2:

Этил 2-хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**88c**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (1,38 г, 6,26 ммоль), 8-аминобицикло[3.2.1]октан-3-он гидрохлорид **88b** (730 мг, 4,17 ммоль) и карбонат калия (1,73 г, 12,52 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали небольшим количеством ацетонитрила. Фильтраты объединяли и концентрировали, и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением желаемого соединения этил 2-хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **88c** (белое твердое вещество, 1,0 г, выход 74,01%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,86 (d, 2H), 8,68 (s, 1H), 4,36-4,30 (q, 2H), 4,20-4,16 (m, 1H), 2,66-2,65 (m, 2H), 2,56-2,55 (m, 2H), 2,21-2,17 (m, 2H), 1,97-1,93 (m, 2H), 1,53-1,33 (m, 2H), 1,31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **324,10** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**88d**)

Этил 2-хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **88c** (1,0 г, 3,09 ммоль) растворяли в 20 мл тетрагидрофурана и 20 мл воды и добавляли гидроксид лития (259 мг, 6,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **88d** (белое твердое вещество, 800 мг, выход 87,59%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,93 (s, 1H), 9,20 (d, 2H), 8,64 (s, 1H), 4,20-4,16 (m, 1H), 2,66-2,64 (m, 2H), 2,54-2,53 (m, 2H), 2,21-2,16 (m, 2H), 1,96-1,93 (m, 2H), 1,53-1,47 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **296,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**88e**)

2-Хлор-4-((3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **88d** (800 мг, 2,71 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (0,37 мл, 2,7 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,58 мл, 2,7 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **88e** (белое твердое вещество, 630 мг, выход 94,71%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,66 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,01-3,99 (m, 1H), 3,65-3,64 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,12-2,08 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 2H), 1,54-1,49 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **293,00** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-7-метил-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**88f**)

2-Хлор-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **88e** (630 мг, 2,15 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (0,2 мл, 2,15 ммоль) и карбонат цезия (1,4 г, 4,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **88f** (белое твердое вещество, 490 мг, выход 74,22%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,37 (s, 1H), 4,03-4,01 (m, 1H), 3,66-3,65 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 2H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,89-1,87 (m, 2H), 1,55-1,50 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **307,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**88g**)

2-Хлор-7-метил-9-(3-оксобицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он

88f (490 мг, 1,6 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (30 мл) и метаноле (30 мл) и при 0°C добавляли боргидрид натрия (181 мг, 4,79 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **88g** (белое твердое вещество, 380 мг, выход 77,04%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,37 (s, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 3,74-3,66 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,74-1,50 (m, 5H), 1,28-1,22 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **309,10** [M+1].

Стадия 7:

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 88**)

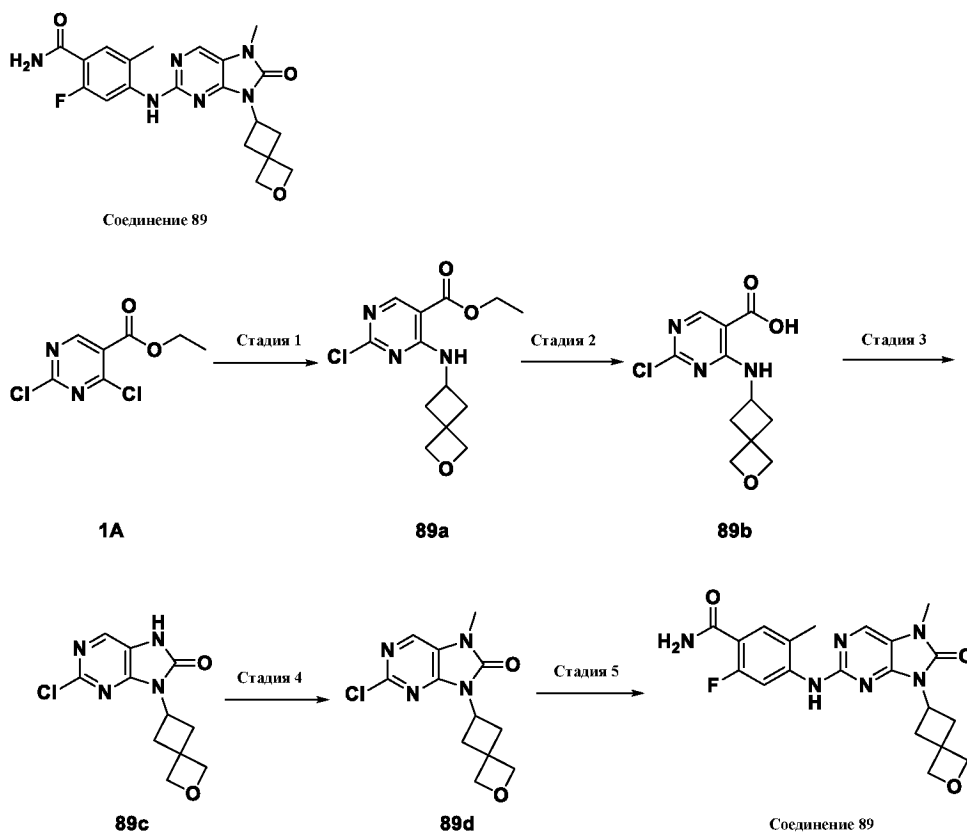
2-Хлор-9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **88g** (100 мг, 0,32 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (164 мг, 0,96 ммоль), карбонат цезия (228 мг, 0,64 ммоль) и Brettphos Pd G3 (29 мг, 0,032 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 88**, 2-фтор-4-((9-(3-гидроксибицикло[3.2.1]октан-8-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 83 мг, выход 59,20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,49 (d, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,75-3,71 (m, 1H), 3,62 (t, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 1,72-1,62 (m, 4H), 1,59-1,50 (m, 2H), 1,35 (t, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **441,20** [M+1].

Пример 89

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 89**)



Стадия 1:

Этил 4-((2-окса́спиро[3,3]гептан-6-ил)ами́но)-2-хлорпиримидин-5-карбо́ксилат (**89a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбо́ксилат **1A** (4,43 г, 20,05 ммоль), 2-окса́спиро[3,3]гептан-6-амин гидрохлорид (2,0 г, 13,37 ммоль) и карбонат калия (5,54 г, 40,10 ммоль) растворяли в ацетонитриле (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и твердое вещество промывали небольшим количеством ацетонитрила. Фильтраты объединяли и концентрировали и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением желаемого соединения этил 4-((2-окса́спиро[3,3]гептан-6-ил)ами́но)-2-хлорпиримидин-5-карбо́ксилата **89a** (белое твердое вещество, 3,0 г, выход 75,38%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,39-4,33 (m, 1H), 4,30-4,27 (q, 2H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,31-2,26 (m, 2H), 1,30 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **298,10** [$M+1$].

Стадия 2:

4-((2-Окса́спиро[3,3]гептан-6-ил)ами́но)-2-хлорпиримидин-5-карбо́новая кислота

(89b)

Этил 4-((2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **89a** (3,0 г, 10,08 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (30 мл/30 мл) и добавляли гидроксид лития (845 мг, 20,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 4-((2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **89b** (белое твердое вещество, 1,8 г, выход 66,24%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,76 (s, 1H), 8,64 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,40-4,30 (m, 1H), 2,67-2,61 (m, 2H), 2,28-2,23 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **270,20** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**89c**)

4-((2-Оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **89b** (1,8 г, 6,67 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (40 мл) и добавляли триэтиламин (0,92 мл, 6,67 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,4 мл, 6,67 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и сушили с получением 2-хлор-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **89c** (белое твердое вещество, 1,3 г, выход 73,03%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,71-4,63 (m, 5H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,69-2,66 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **267,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он

(89d)

2-Хлор-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **89c** (1,3 г, 4,87 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (0,46 мл, 4,87 ммоль) и карбонат цезия (3,18 г, 9,75 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **89d** (белое твердое вещество, 875 мг, выход 63,94%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,35 (s, 1H), 4,76-4,69 (m, 1H), 4,66-4,63 (m, 4H), 3,33 (s, 3H), 3,01-2,95 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **281,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 89**)

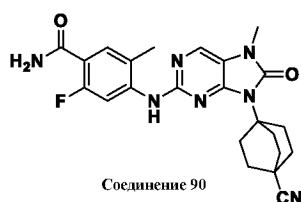
2-Хлор-7-метил-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **89d** (200 мг, 0,71 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (359 мг, 2,13 ммоль), карбонат цезия (502 мг, 1,42 ммоль) и Brettphos Pd G3 (65 мг, 0,071 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 89**, 2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(2-оксаспиро[3,3]гептан-6-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 58 мг, выход 19,82%).

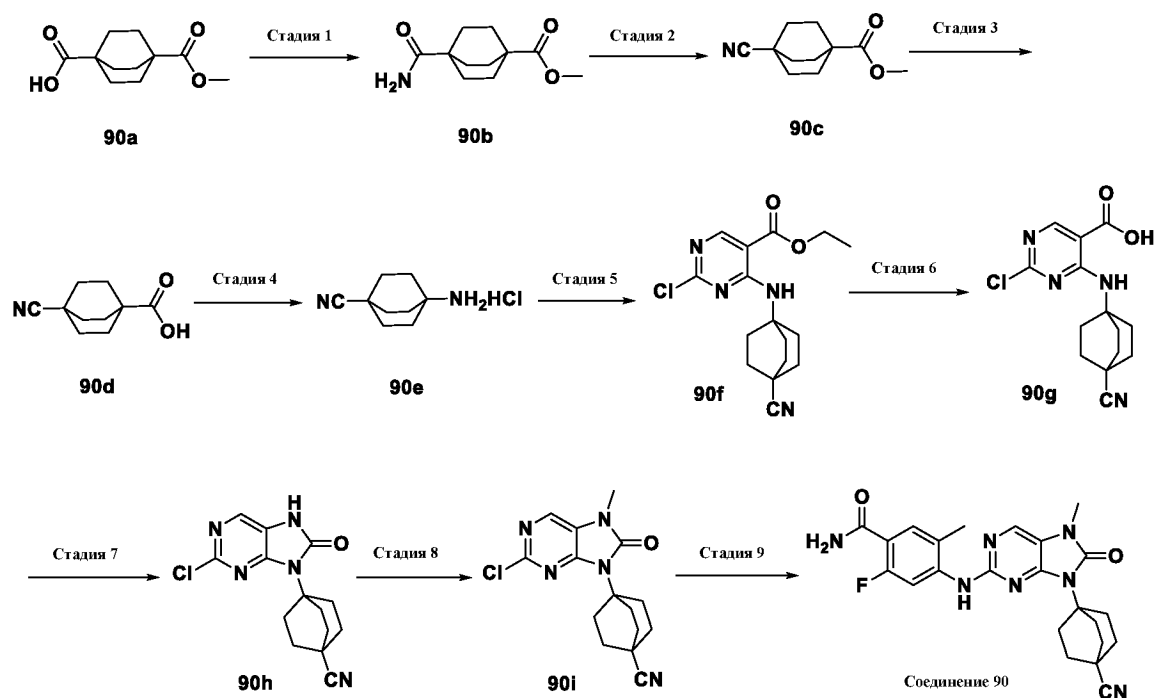
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,49 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,80 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,52 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 3,08-3,02 (m, 2H), 2,65-2,57 (m, 2H), 2,27 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **413,20** [M+1].

Пример 90

4-((9-(4-Цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 90**)





Стадия 1:

Метил 4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (**90b**)

4-(Метоксикарбонил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту **90a** (10,0 г, 47,12 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (200 мл) и в ледяной бане добавляли 2-(7-азабензотриазол)-*N,N,N',N'*-тетраметилмочевины гексафторфосфат (18,81 г, 49,47 ммоль). Смесь перемешивали в течение 30 мин при поддержании температуры. Добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (24,62 мл, 141,35 ммоль) и затем несколько раз медленно добавляли твердый хлорид аммония (3,78 г, 70,67 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 100 мл раствора 0,5 н. соляной кислоты, органическую фазу отделяли, последовательно водой и насыщенный рассолом (100 мл каждого), сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения метил 4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата **90b** (белое твердое вещество, 21 г, неочищенное).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 6,94 (s, 1H), 6,73 (s, 1H), 3,57 (s, 3H), 1,72-1,63 (m, 12H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **212,10** [$M+1$].

Стадия 2:

Метил 4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат (**90c**)

Метил 4-карбамоилбицикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат **90b** (21 г, 99,40 ммоль)

растворяли в дихлорметане (200 мл) и в ледяной бане добавляли пиридин (16,02 мл, 198,81 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (21,00 мл, 149,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при поддержании температуры. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно фильтровали и осадок на фильтре промывали 100 мл дихлорметана. Органические фазы объединяли, затем экстрагировали 1 н. раствором соляной кислоты, водой и насыщенным рассолом (100 мл каждого), сушили и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением желаемого продукта метил 4-цианобисцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилата **90c** (белое твердое вещество, 5,3 г, выход 58,21% в течение двух стадий).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$) δ 3,66 (s, 3H), 1,98-1,94 (m, 6H), 1,86-1,82 (m, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **194,10** [M+1].

Стадия 3:

4-Цианобисцикло[2.2.2]октан-1-карбоновая кислота (**90d**)

Метил 4-цианобисцикло[2.2.2]октан-1-карбоксилат **90c** (5,3 г, 27,43 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана и 50 мл воды и добавляли гидроксид лития (1,73 г, 41,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 4-цианобисцикло[2.2.2]октан-1-карбоновой кислоты **90d** (белое твердое вещество, 5,0 г, неочищенное).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,23 (s, 1H), 1,89-1,85 (m, 6H), 1,72 -1,68 (m, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **180,10** [M+1].

Стадия 4:

4-Аминобисцикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил гидрохлорид (**90e**)

4-Цианобисцикло[2.2.2]октан-1-карбоновую кислоту **90d** (5,0 г, 27,90 ммоль) растворяли в толуоле (60 мл) и в ледяной бане добавляли дифенилфосфорил азид (6,01 мл, 27,90 ммоль) и триэтиламин (3,88 мл, 27,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 90°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После

завершения реакции реакцию смесь охлаждали до комнатной температуры и медленно выливали в 100 мл 1 н. раствора соляной кислоты, и осаждали большие количества твердого вещества. Твердое вещество собирали путем фильтрования, суспендировали этилацетатом (150 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил гидрохлорида **90e** (белое твердое вещество, 7,3 г, неочищенное).

^1H ЯМР (401 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,45 (s, 2H), 2,01-1,97 (m, 6H), 1,81-1,76 (m, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **187,10** [M+1].

Стадия 5:

Этил 2-хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**90f**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (8,74 г, 39,53 ммоль), 4-аминобицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил гидрохлорид **90e** (7,38 г, 39,53 ммоль) и карбонат калия (21,85 г, 158,13 ммоль) растворяли в ацетонитриле (200 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и твердое вещество промывали небольшим количеством ацетонитрила. Фильтраты объединяли и концентрировали, и неочищенный продукт очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **90f** (белое твердое вещество, 4,0 г, выход 30,23%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 2,10-2,00 (m, 12H), 1,30 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **335,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**90g**)

Этил 2-хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **90f** (4 г, 11,95 ммоль) растворяли в 50 мл тетрагидрофурана и 50 мл воды и добавляли гидроксид лития (1,01 г, 23,90 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали для удаления

тетрагидрофурана и pH подводили до 5 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **90g** (белое твердое вещество, 3,6 г, выход 98,23%).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 2,07-1,98 (m, 12H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **307,10** [M+1].

Стадия 7:

4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил (**90h**)

2-Хлор-4-((4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **90g** (3,8 г, 12,39 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (50 мл) и добавляли триэтиламин (1,72 мл, 12,39 ммоль) и дифенилфосфорил азид (2,67 мл, 12,39 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой, и сушили с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила **90h** (белое твердое вещество, 3,3 г, выход 87,7%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,61 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 2,48-2,40 (m, 6H), 2,09-2,03 (m, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **304,20** [M+1].

Стадия 8:

4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил (**90i**)

4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил **90h** (3,3 г, 11,43 ммоль) растворяли в диметилформамиде (50 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (1,44 г, 11,43 ммоль) и карбонат цезия (5,59 г, 17,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-

9*H*-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрила **90i** (белое твердое вещество, 3,1 г, выход 89,59%).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,33 (s, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,48-2,41 (m, 6H), 2,10-2,04 (m, 6H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 318,20 [M+1].

Стадия 9:

4-((9-(4-Цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 90**)

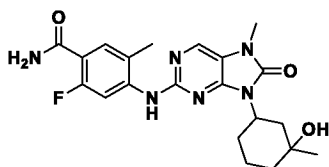
4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)бицикло[2.2.2]октан-1-карбонитрил **90i** (200 мг, 0,63 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (318 мг, 1,89 ммоль), карбонат цезия (444 мг, 1,26 ммоль) и Brettphos Pd G3 (57 мг, 0,063 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 90**, 4-((9-(4-цианобицикло[2.2.2]октан-1-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 18 мг, выход 6,4%).

¹H ЯМР (401 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,08 (d, 1H), 8,22-8,17 (s, 1H), 7,88-7,53 (d, 1H), 7,48-7,29 (d, 1H), 6,31-6,29 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 3,26 (d, 3H), 2,34-2,26 (m, 6H), 2,06 (d, 5H), 1,96 (dd, 4H).

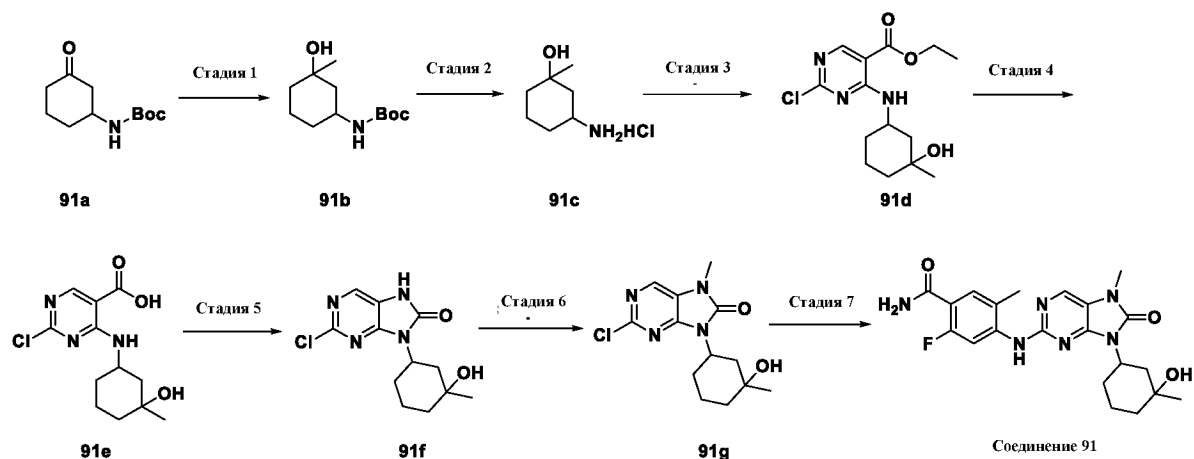
ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 450,20 [M+1].

Пример 91

2-Фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 91**)



Соединение 91



Стадия 1:

трет-Бутил (3-гидрокси-3-метилциклогексил)карбамат (**91b**)

трет-Бутил (3-оксоциклогексил)карбамат **91a** (5,00 г, 23,4 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (80 мл). Раствор предварительно охлаждали при -78°C и затем медленно по каплям в течение 45 мин добавляли 1,6 М раствор метиллития-диэтилового эфира (61,5 мл, 98,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 1 ч и затем добавляли оставшийся 1,6 М раствор метиллития-диэтилового эфира (61,5 мл, 98,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение еще одного часа. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония и добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 8:1) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил (3-гидрокси-3-метилциклогексил)карбамата **91b** (белое твердое вещество, 2,07 г, выход 38,53%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 4,30 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 1,90 (d, 3H), 1,67 (q, 1H), 1,59-1,48 (m, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,19-1,12 (m, 4H), 1,06 (t, 1H), 0,90 (qd, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **230,20** [$M+1$].

Стадия 2:

3-Амино-1-метилциклогексан-1-ол гидрохлорид (**91c**)

трет-Бутил (3-гидрокси-3-метилциклогексил)карбамат **91b** (2,07 г, 9,03 ммоль) растворяли в 4М хлороводород-1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания раствора

1,4-диоксана с получением указанного в заголовке соединения 3-амино-1-метилциклогексан-1-ол гидрохлорида **91c** (бледно-желтое твердое вещество, неочищенное, 1,49 г).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **166,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**91d**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (2,99 г, 13,54 ммоль) и 3-амино-1-метилциклогексан-1-ол гидрохлорид **91c** (1,49 г, 9,03 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при перемешивании добавляли карбонат калия (3,74 г, 27,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **91d** (белое твердое вещество, 2,23 г, выход 78,74%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,57 (s, 1H), 8,19 (d, 1H), 4,43-4,32 (m, 1H), 4,27 (q, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 1,31 (t, 4H), 1,26 (d, 1H), 1,21 (s, 3H), 1,10-1,05 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **314,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**91e**)

Этил 2-хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **91d** (2,23 г, 7,11 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (15 мл/15 мл) и добавляли гидроксид лития (895 мг, 21,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 3–4 при помощи 2 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **91e** (белое твердое вещество, 1,6 г, выход 78,79%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**91f**)

2-Хлор-4-((3-гидрокси-3-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **91e** (1,38 г, 4,83 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (0,67 мл, 4,83 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,04 мл, 4,83 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 90°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду. Твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой и концентрировали и сушили с получением желаемого соединения 2-хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **91f** (белое твердое вещество, 1,35 г, выход 98,86%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,35 (s, 1H), 2,19 (t, 1H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,70-1,53 (m, 5H), 1,30-1,22 (m, 1H), 1,16 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **283,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**91g**)

2-Хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **91f** (1,35 г, 4,77 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (0,45 мл, 4,77 ммоль) и карбонат цезия (1,56 г, 4,77 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **91g** (белое твердое вещество, 873 мг, выход 61,61%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,34 (s, 1H), 4,66-4,58 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,20 (t, 1H), 2,11-2,00 (m, 1H), 1,72-1,54 (m, 5H), 1,32-1,24 (m, 1H), 1,17 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **297,10** [M+1].

Стадия 7:

2-Фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 91**)

2-Хлор-9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он

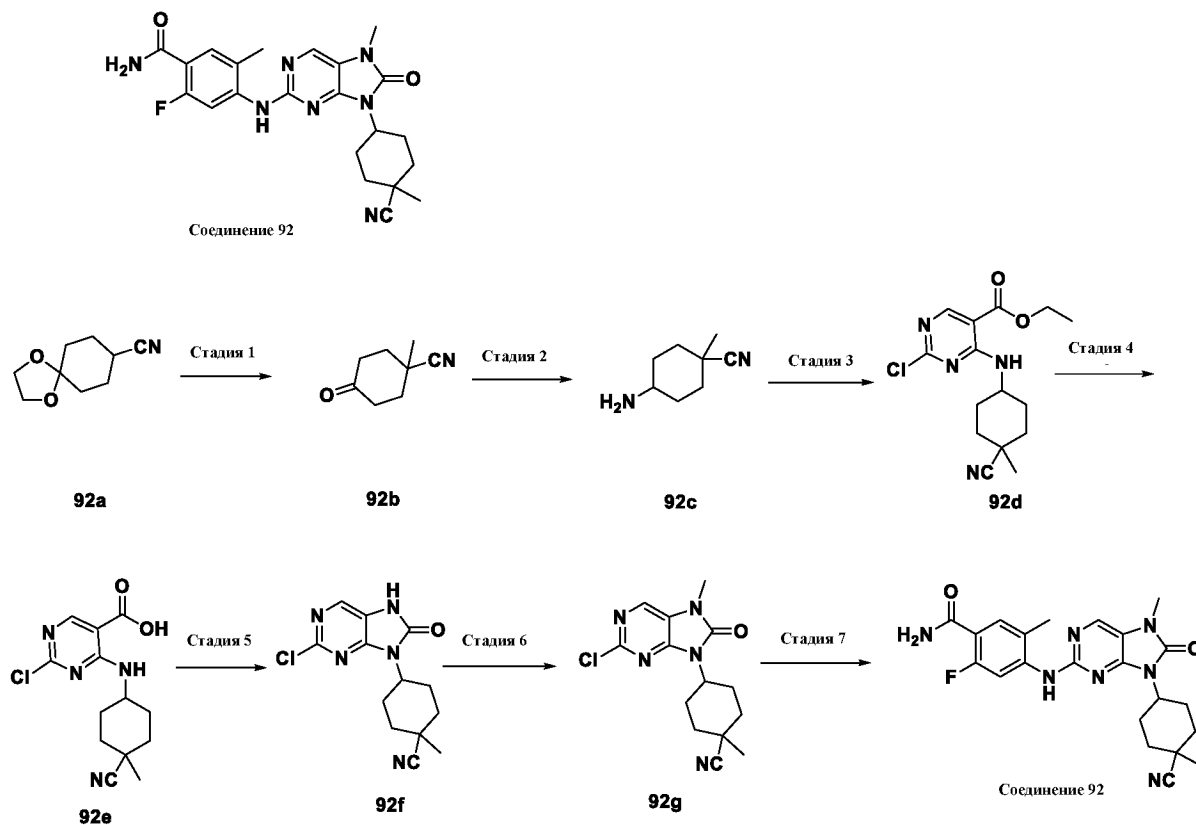
91g (200 мг, 0,67 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (338 мг, 2,01 ммоль), карбонат цезия (473 мг, 1,34 ммоль) и Brettphos Pd G3 (61 мг, 0,067 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 91**, 2-фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 140 мг, выход 48,80%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,96 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 4,33 (s, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,35 (t, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,01 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 3H), 1,58 (d, 2H), 1,41-1,22 (m, 1H), 1,18 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **429,20** [M+1].

Пример 92

4-((9-(4-Циано-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 92**)



Стадия 1:

1-Метил-4-оксоциклогексан-1-карбонитрил (**92b**)

1,4-Диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрил **92a** (5,00 г, 29,9 ммоль) растворяли в ТГФ (60 мл) и медленно по каплям при 0°C добавляли бистрифторметансульфонимид лития (9,87 мл, 34,38 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и затем медленно добавляли йодметан (4,24 г, 29,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь дважды экстрагировали насыщенным раствором хлорида аммония, водным раствором брома и этилацетатом. Органический слой сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением промежуточного соединения 8-метил-1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-карбонитрила, который затем растворяли в ТГФ (60 мл). 3М HCl (60 мл) добавляли к реакционной смеси, которую затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, pH подвели до 7–8 при помощи 3М NaOH и 3 раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 1-метил-4-оксоциклогексан-1-карбонитрила **92b** (желтая жидкость, 3,48 г, выход 84,84%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **138,10** [M+1].

Стадия 2:

4-Амино-1-метилциклогексан-1-карбонитрил (**92c**)

1-Метил-4-оксоциклогексан-1-карбонитрил **92b** (3,48 г, 25,37 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (50 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли формиат аммония (16,00 г, 253,70 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и затем добавляли цианоборгидрид натрия (1,88 г, 30,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции pH реакционной смеси подвели до 1–2 при помощи 2 н. HCl, перемешивали в течение 0,5 ч, затем дважды экстрагировали этилацетатом, pH подвели до приблизительно 10 при помощи 2 н. раствора NaOH и 3 раза экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-амино-1-метилциклогексан-1-карбонитрила **92c** (бледно-желтая жидкость, 2,80 г, выход 79,85%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **139,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (92d)

Этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (6,72 г, 30,39 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл), и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (8,40 г, 60,78 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора 4-амино-1-метилциклогексан-1-карбонитрила **92c** (2,80 г, 20,26 ммоль) в ацетонитриле (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **92d** (белое твердое вещество, 2,63 г, выход 40,22%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,68 (d, 1H), 4,38 (p, 2H), 2,23-1,82 (m, 4H), 1,79-1,49 (m, 6H), 1,46-1,36 (m, 6H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **323,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**92e**)

Этил 2-хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **92d** (2,63 г, 8,15 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (20 мл/10 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (1,00 г, 24,45 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подвели до приблизительно 3–4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **92e** (белое твердое вещество, 2,20 г, выход 91,59%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d, 1H), 3,97 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 4H), 1,63-1,47 (m, 4H), 1,35 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 5:

4-(2-Хлор-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрил (**92f**)

2-Хлор-4-((4-циано-4-метилциклогексил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **92e** (2,20 г, 7,46 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (15 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1,04 мл, 7,46 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,61 мл, 7,46 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 80/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7*h*-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрила **92f** (белое твердое вещество, 0,9 г, выход 41,35%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 11,64 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 4,31-4,20 (m, 1H), 2,45-2,33 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,71-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **292,10** [M+1].

Стадия 6:

4-(2-Хлор-7-метил-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрил (**92g**)

4-(2-хлор-8-оксо-8,9-дигидро-7*h*-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрил **92f** (0,90 г, 3,08 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,29 мл, 3,08 ммоль) и карбонат цезия (1,51 г, 4,62 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и белое твердое вещество осаждали. Твердое вещество 3 раза промывали водой и петролейным эфиром и собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 4-(2-хлор-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*h*-пурин-9-ил)-1-метилциклогексан-1-карбонитрила **92g** (белое твердое вещество, 0,85 г, выход 90,26%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 4,35-4,20 (m, 1H), 3,36 (s, 3H), 2,48-2,31 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 3H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,48 (s, 1H), 1,36 (s,

2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **306,10** [M+1].

Стадия 7:

4-((9-(4-Циано-4-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 92**)

2-Хлор-(9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он **92g** (200 мг, 0,67 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (338 мг, 2,01 ммоль), карбонат цезия (473 мг, 1,34 ммоль) и Brettphos Pd G3 (61 мг, 0,067 ммоль) растворяли в диоксане с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 92**, 2-фтор-4-((9-(3-гидрокси-3-метилциклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида, которое разделяли при помощи СЖХ с получением **соединения 92-1** (белое твердое вещество, 12 мг, выход 4,1%, в.у. = 3,58 мин) и **соединения 92-2** (белое твердое вещество, 22 мг, выход 7,5%, в.у. = 4,17 мин). (OZ), подвижная фаза: CO₂/этанол = 70/30; температура колонки: 35°C; давление в колонке: 80 бар (8 мПа); скорость потока: 1 мл/мин; канал сигнала детектора: 215 нм@4,8 нм; диодно-матричный детектор при длине волны 200–400 нм.

Соединение 92-1:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 2,45-2,31 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,69-1,59 (m, 2H), 1,32 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **438,20** [M+1].

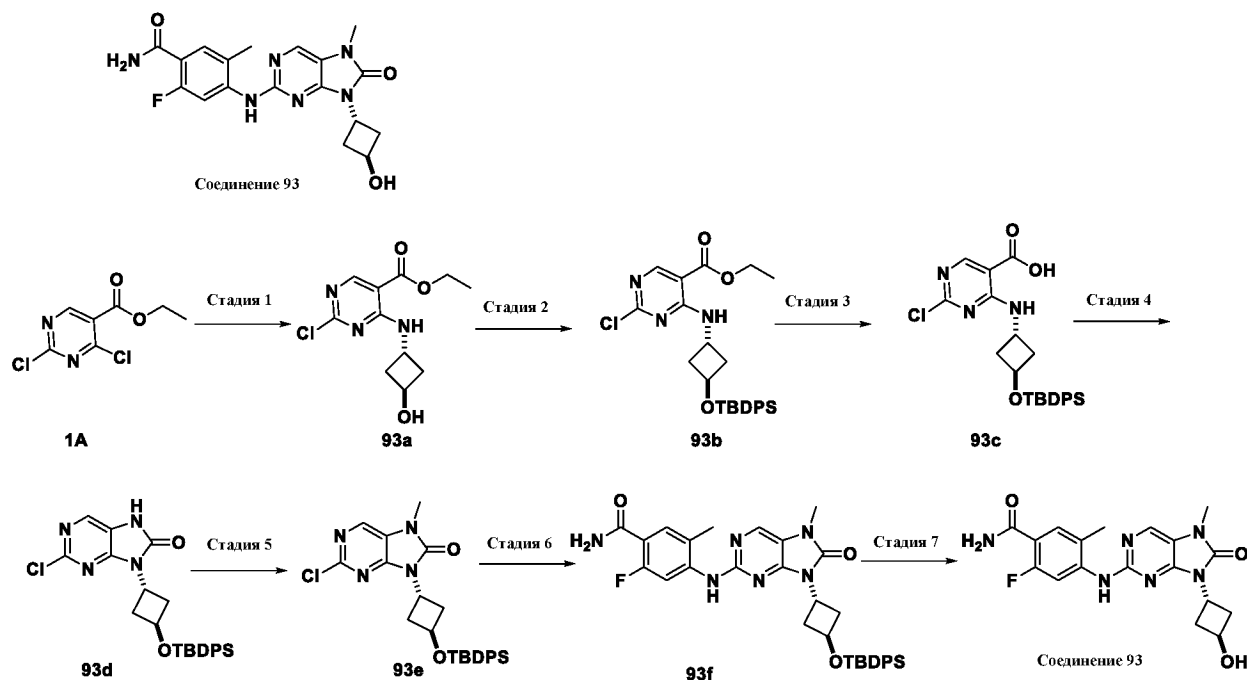
Соединение 92-2:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 4,28-4,18 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,08-2,00 (m, 2H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,60-1,49 (m, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,26-1,13 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **438,20** [M+1].

Пример 93

2-Фтор-4-((9-(*транс*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 93**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**93a**)

транс-3-Аминоциклобутан-1-ол гидрохлорид (3,00 г, 34,48 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (14,30 г, 103,45 ммоль) и этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (11,43 г, 51,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-(((1*г*,3*г*)-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **93a** (белое твердое вещество, 2,9 г, выход 30,95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,61 (s, 1H), 8,48 (d, 1H), 5,17-5,11 (m, 1H), 4,61-4,51 (m, 1H), 4,36-4,27 (m, 3H), 2,32-2,20 (m, 4H), 1,32 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **272,00** [M+1].

Стадия 2:

Этил 4-((*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**93b**)

Этил 2-хлор-4-((*транс*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилат

93a (3,10 г, 11,41 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли *трет*-бутилдифенилхлорсилан (4,45 мл, 17,11 ммоль) и имидазол (1,94 г, 28,52 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **93b** (бесцветная жидкость, 4,18 г, выход 64,26%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **510,20** [M+1].

Стадия 3:

4-((*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**93c**)

Этил 4-((*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **93b** (4,18 г, 8,19 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (30 мл/15 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (1,03 г, 24,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подводили до 3–4 при помощи 2 н. HCl, и добавляли воду и органические вещества дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-((*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **93c** (белое твердое вещество, 3,87 г, выход 97,97%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **482,20** [M+1].

Стадия 4:

9-((*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (**93d**)

4-((*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **93c** (3,87 г, 8,03 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (38 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1,11 мл, 8,03 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,73 мл, 8,03 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-((1г,3г)-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **93d** (белое твердое вещество, 1,81 г, выход 47,06%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,59 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,65-7,62 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 2H), 7,47-7,39 (m, 6H), 5,05-4,97 (m, 1H), 4,96-4,89 (m, 1H), 2,98-2,84 (m, 2H), 2,54-2,46 (m, 2H), 1,02 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 479,20 [M+1].

Стадия 5:

9-(*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**93e**)

9-(*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **93d** (1,81 г, 3,78 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,36 мл, 3,78 ммоль) и карбонат цезия (2,47 г, 7,57 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **93e** (белое твердое вещество, 1,80 г, выход 96,62%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 493,20 [M+1].

Стадия 6:

4-((9-(*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**93f**)

9-(*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **93e** (1,00 г, 2,03 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-

метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (1,36 г, 8,11 ммоль), карбонат цезия (0,99 г, 3,04 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,18 г, 0,20 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 80/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-((9-(*транс*-3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида **93f** (бледно-желтое твердое вещество, 900 мг, выход 71,03%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,42 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,62 (dd, 4H), 7,55 (d, 1H), 7,49-7,40 (m, 7H), 7,24-7,16 (m, 1H), 5,13 (p, 1H), 4,76 (tt, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,11-3,02 (m, 2H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,03 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **625,30** [M+1].

Стадия 7:

2-Фтор-4-((9-(*транс*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 93**)

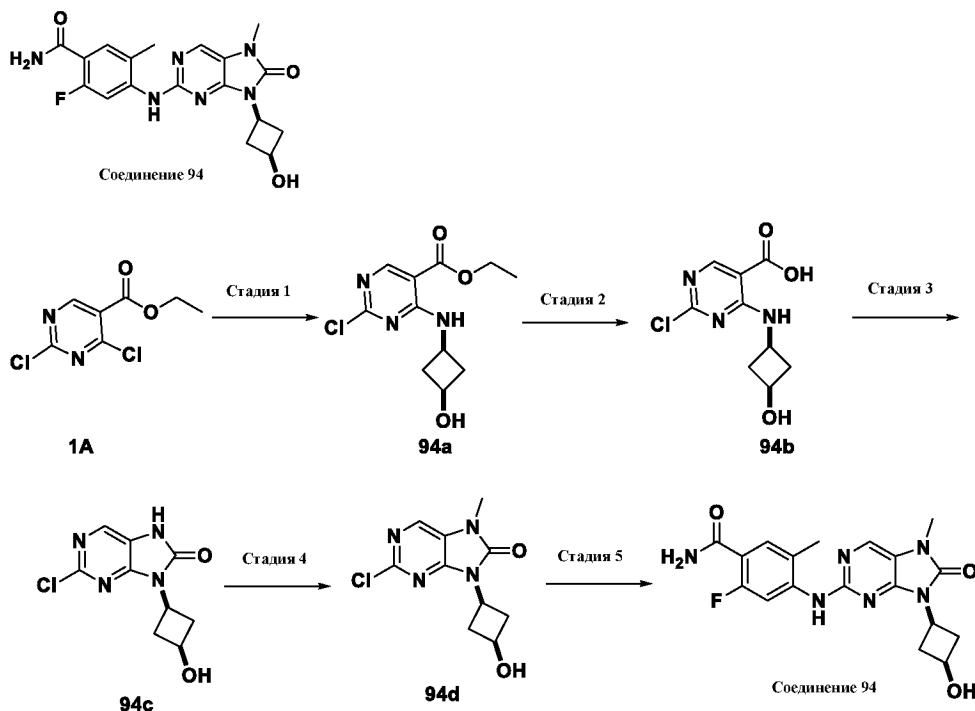
4-((9-(*транс*-3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид **93f** (0,50 г, 0,80 ммоль) растворяли в 4М хлороводород-1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания раствора 1,4-диоксана и затем pH подвели до 9–10 при помощи 2 н. водного раствора NaOH, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью дихлорметан/метанол (об./об. = 200:1) и концентрировали с получением указанного в заголовке **соединения 93**, 2-фтор-4-((9-(*транс*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 300 мг, выход 97,02%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,51 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 5,15 (d, 1H), 5,09 (q, 1H), 4,53-4,44 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 3,14-3,05 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,27-2,18 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **387,20** [M+1].

Пример 94

2-Фтор-4-((9-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-
 пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 94**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**94a**)

цис-3-Аминоциклобутан-1-ол гидрохлорид (3,00 г, 34,48 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли карбонат калия (14,30 г, 103,45 ммоль) и этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (11,43 г, 51,72 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **94a** (белое твердое вещество, 3,3 г, выход 32,91%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,31 (q, 2H), 4,08-3,97 (m, 1H), 3,94-3,84 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 2H), 1,33-1,29 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 272,00 [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота

(94b)

Этил 2-хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **94a** (3,30 г, 12,14 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (30 мл/15 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (1,53 г, 36,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и рН подводили до приблизительно 3–4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **94b** (белое твердое вещество, 2,44 г, выход 82,45%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,61 (d, 1H), 8,57 (s, 1H), 4,43–4,20 (m, 1H), 4,07–3,96 (m, 1H), 3,93–3,83 (m, 1H), 2,72–2,63 (m, 2H), 1,87–1,77 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **244,00** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-((*цис*-3-гидроксициклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**94c**)

2-Хлор-4-((*цис*-3-гидроксициклобутил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **94b** (2,44 г, 10,01 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (20 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1,39 мл, 10,01 ммоль) и дифенилфосфорил азид (2,16 мл, 10,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((*цис*-3-гидроксициклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **94c** (белое твердое вещество, 0,90 г, выход 37,35%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,59 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,31–4,20 (m, 1H), 4,00–3,92 (m, 1H), 3,80–3,54 (m, 1H), 2,83–2,73 (m, 2H), 2,58–2,51 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 241,00 [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-((*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**94d**)

2-Хлор-9-((*цис*-3-гидроксициклобутил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **94c** (0,70 г,

1,25 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,28 мл, 1,25 ммоль) и карбонат цезия (1,42 г, 4,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **94d** (белое твердое вещество, 0,32 г, выход 41,20%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,33 (s, 1H), 5,31 (d, 1H), 4,34-4,23 (m, 1H), 4,02-3,91 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,81-2,72 (m, 2H), 2,58-2,51 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **255,00** [M+1].

Стадия 5:

2-Фтор-4-((9-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 94**)

2-Хлор-9-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **94d** (0,32 г, 1,26 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (8 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (0,53 г, 3,14 ммоль), карбонат цезия (0,61 г, 1,88 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,11 г, 0,13 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 40/1) с получением указанного в заголовке соединения **94**, 2-фтор-4-((9-(*цис*-3-гидроксициклобутил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 170 мг, выход 35,01%).

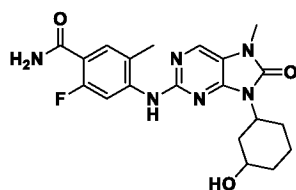
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,93 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 4,24 (tt, 1H), 4,02-3,90 (m, 1H), 3,31 (s, 3H), 2,79 (qd, 2H), 2,60 (qd, 2H), 2,29 (s, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **387,10** [M+1].

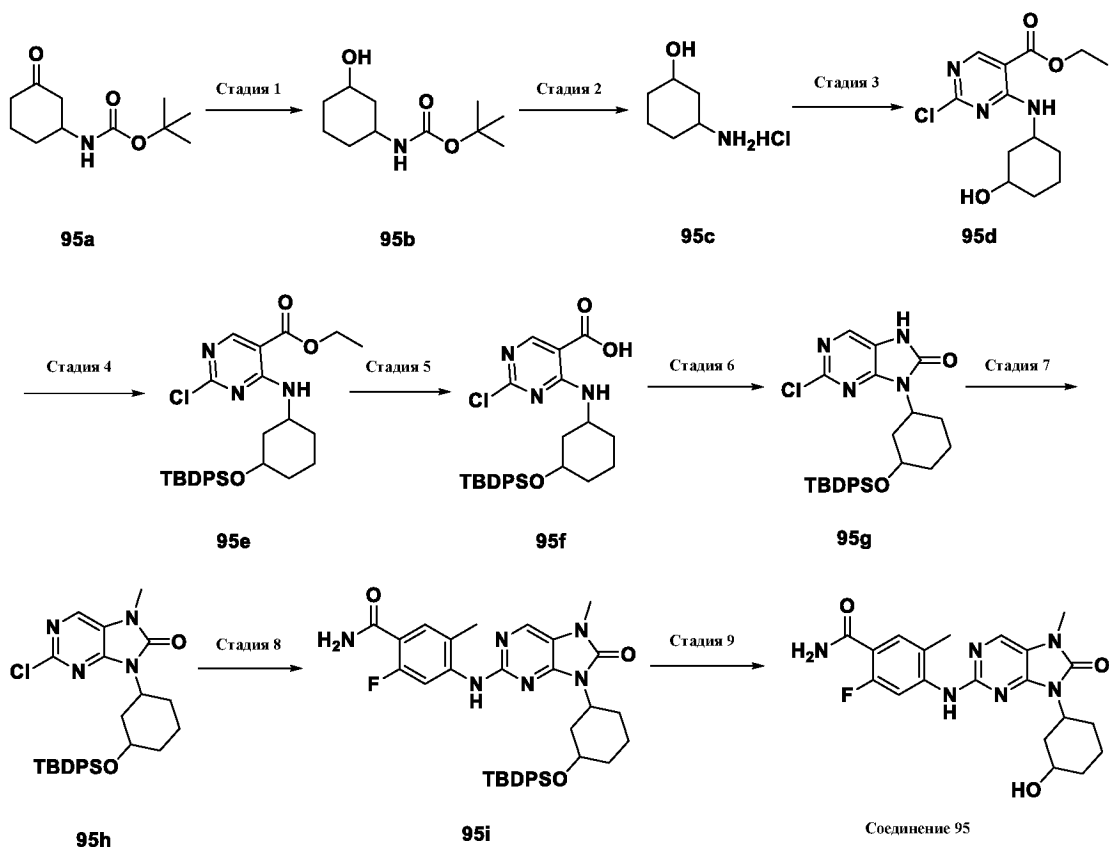
Пример 95

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-

ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 95**)



Соединение 95



Стадия 1:

трет-Бутил (3-гидроксициклогексил)карбамат (**95b**)

трет-Бутил (3-оксоциклогексил)карбамат **95a** (8,20 г, 38,45 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли боргидрид натрия (4,36 г, 115,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси медленно добавляли насыщенный раствор карбоната натрия и получающуюся в результате смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Для экстрагирования добавляли этилацетат и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил (3-гидроксициклогексил)карбамата **95b** (желтая жидкость, 8,00 г, выход 96,95%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 116,10 [M+1].

Стадия 2:

3-Аминоциклогексан-1-ол гидрохлорид (**95c**)

трет-Бутил (3-гидроксициклогексил)карбамат **95b** (8,00 г, 37,16 ммоль) растворяли в 2М хлороводород-этилацетате (35 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания растворителя с получением указанного в заголовке соединения 3-аминоциклогексан-1-ол гидрохлорида **95c** (желтая жидкость, 4,00 г, выход 71,05%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **116,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**95d**)

3-Аминоциклогексан-1-ол гидрохлорид **95c** (4,00 г, 26,38 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (8,75 г, 39,57 ммоль) и карбонат калия (10,94 г, 79,14 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 2:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **95d** (бледно-желтое твердое вещество, 1,40 г, выход 17,71%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **300,10** [M+1].

Стадия 4:

Этил 4-((3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**95e**)

Этил 2-хлор-4-((3-гидроксициклогексил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **95d** (1,10 г, 3,67 ммоль) растворяли в дихлорметане (20 мл) и добавляли *трет*-бутилдифенилхлорсилан (1,43 мл, 5,50 ммоль) и имидазол (0,62 г, 9,17 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 8:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((3-((*трет*-

бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **95e** (бесцветная жидкость, 1,90 г, выход 96,21%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **538,20** [M+1].

Стадия 5:

4-((3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**95f**)

Этил 4-((3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **95e** (1,90 г, 3,53 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (20 мл/20 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (0,44 г, 10,59 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подводили до 3–4 при помощи 2 н. HCl, и добавляли воду и органические вещества дважды экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-((3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **95f** (белое твердое вещество, 1,10 г, выход 61,08%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **510,20** [M+1].

Стадия 6:

9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**95g**)

4-((3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **95f** (1,10 г, 2,16 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (23 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,30 мл, 2,16 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,46 мл, 2,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **95g** (белое твердое вещество, 0,31 г, выход 28,35%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **507,20** [M+1].

Стадия 7:

9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**95h**)

9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **95g** (0,30 г, 0,59 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (10 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,06 мл, 0,59 ммоль) и карбонат цезия (0,39 г, 1,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду. Смесь перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 9-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **95h** (бесцветная жидкость, 0,30 г, выход 97,31%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 521,20 [M+1].

Стадия 8:

4-((9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**95i**)

9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **95h** (1,00 г, 1,92 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (15 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид (1,29 г, 7,68 ммоль), карбонат цезия (0,94 г, 2,88 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,17 г, 0,19 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-((9-(3-((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)циклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида **95i** (желтое твердое вещество, неочищенное, 707 мг, выход 56,44%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 653,40 [M+1].

Стадия 9:

2-Фтор-4-((9-(3-гидроксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 95**)

4-((9-(3-((*трет*-Бутилдифенилсиллил)окси)циклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид **95i** (0,65 г, 0,99 ммоль) растворяли в 4М хлороводород-1,4-диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания раствора 1,4-диоксана и затем pH подводили до 9–10 при помощи 2 н. водного раствора NaOH и для экстрагирования добавляли этилацетат. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке соединения 2-фтор-4-((9-(3-гидроксициклогексил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (бледно-желтое твердое вещество, 100 мг, выход 24,35%), соединения **95-1**, и соединения **95-2** (белое твердое вещество, 47 мг, выход 11,44%).

Соединение 95-1:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,48 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 4,79 (d, 1H), 4,22 (tt, 1H), 3,50 (tq, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,18 (qd, 2H), 1,95-1,83 (m, 2H), 1,79 (dd, 1H), 1,68 (d, 1H), 1,40-1,26 (m, 1H), 1,24-1,15 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **415,20** [M+1].

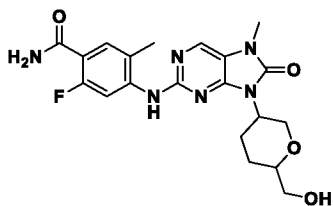
Соединение 95-2:

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,98 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,68 (dt, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,15-4,10 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (qd, 1H), 1,74 (dt, 4H), 1,57 (d, 1H), 1,42 (t, 1H).

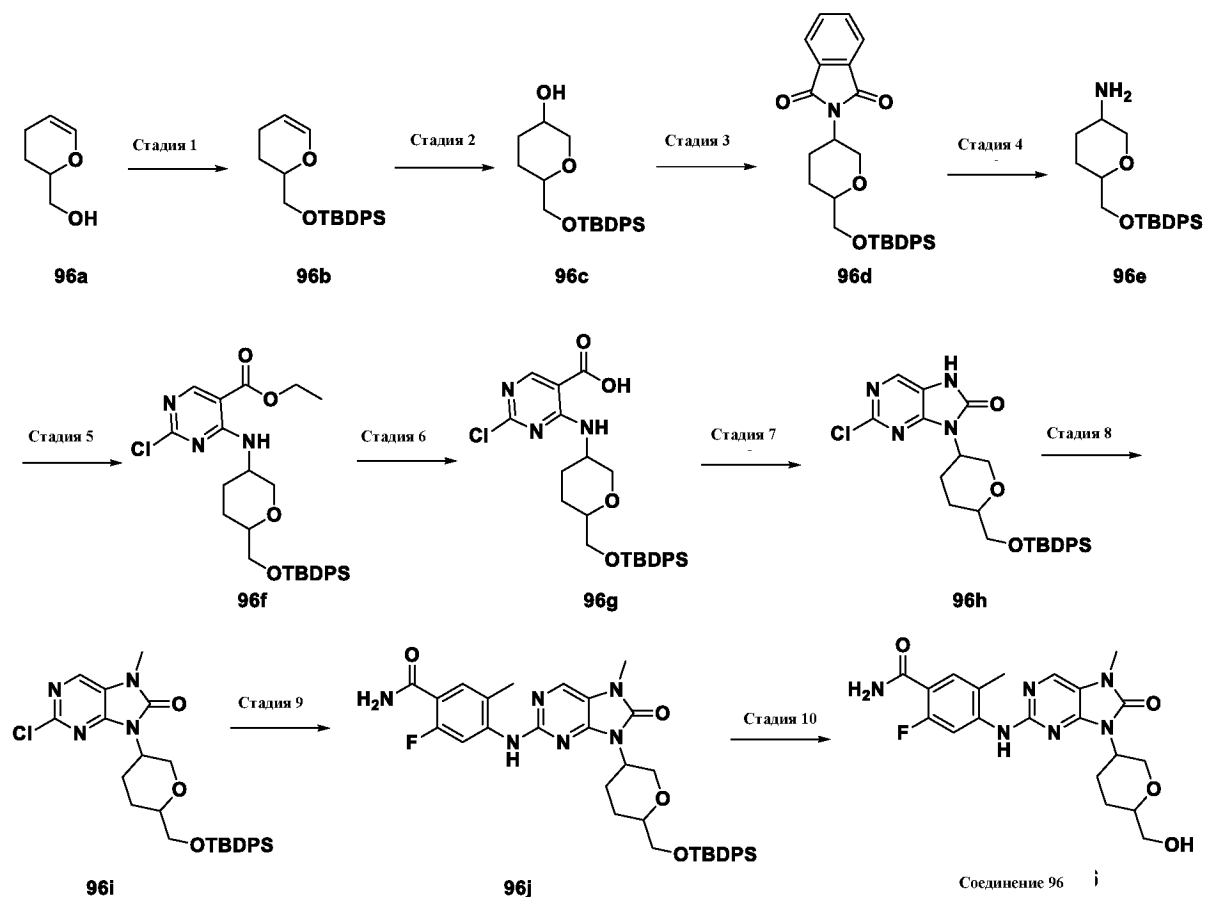
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **415,10** [M+1].

Пример 96

2-Фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 96**)



Промежуточное
соединение 96



Стадия 1:

трет-Бутил((3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метокси)дифенилсилан (**96b**)

(3,4-Дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метанол **96a** (20,0 г, 175,22 ммоль) растворяли в дихлорметане (400 мл) и добавляли *трет*-бутилдифенилхлорсилан (68,35 мл, 262,84 ммоль) и имидазол (29,82 г, 438,06 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь промывали водой и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил((3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метокси)дифенилсилана **96b** (бесцветная жидкость, 42,78 г, выход 75,00%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,71-7,68 (m, 4H), 7,45-7,37 (m, 6H), 6,37-6,35 (d, 1H), 4,68-4,65 (m, 1H), 3,96-3,93 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 1H), 3,71-3,67 (m, 1H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,99-1,92 (m, 2H), 1,74-1,71 (m, 1H), 1,02 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 353,20 $[M+1]$.

Стадия 2:

6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ол (**96c**)

трет-Бутил((3,4-дигидро-2*H*-пиран-2-ил)метокси)дифенилсилан **96b** (23,5 г, 66,7 ммоль) добавляли к тетрагидрофурану (200 мл). В атмосфере азота реакционную смесь охлаждали до -78°C и затем к ней по каплям добавляли боран-диметилсульфидный комплекс (100 мл, 2М, 200,00 ммоль). После добавления реакционная смесь естественным путем нагревалась до комнатной температуры и ее перемешивали в течение ночи. 1 н. водный раствор гидроксида натрия медленно по каплям добавляли в реакционную систему до тех пор, пока не переставал выделяться газообразный боргидрид, и затем к реакционной смеси добавляли 30% перекись водорода (90 мл). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 2 ч. Добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали при помощи обращенно-фазовой колоночной хроматографии (ацетонитрил/вода (об./об.) = 5:95) с получением указанного в заголовке соединения 6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ола **96c** (бесцветная жидкость, 18,03 г, выход 73,00%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **371,20** [M+1].

Стадия 3:

2-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-дион (**96d**)

6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ол **96c** (13,0 г, 35,1 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (150 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли фталимид (5,16 г, 35,1 ммоль) и трифенилфосфин (13,8 г, 52,7 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям диизопропил азодикарбоксилата (10,7 г, 52,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 70°C и кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-(6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-диона **96d** (белое твердое вещество, 9,0 г, выход 51,34%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **500,20** [M+1].

Стадия 4:

6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-амин (**96e**)

2-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)изоиндолин-1,3-дион **96d** (9,0 г, 18,0 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли гидрат гидразина (1,8 г, 36,0 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли дихлорметан (50 мл) и большие количества твердого вещества осаждали. Осуществляли фильтрацию и сушку путем ротационного испарения. Получающееся в результате вязкое твердое вещество дважды промывали дихлорметаном и затем смесь фильтровали. Органические фазы объединяли и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-амин **96e** (бесцветная жидкость, 6,3 г, выход 94,10%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **370,20** [M+1].

Стадия 5:

Этил 4-((6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат (**96f**)

Этил 2,4-дихлор-5-пиримидинкарбоксилат **1A** (6,94 г, 31,40 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли карбонат калия (8,68 г, 62,80 ммоль) с последующим медленным добавлением по каплям раствора 6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-амин **96e** (7,40 г, 20,93 ммоль) в ацетонитриле (15 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали через целит и фильтрат очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилата **96f** (бледно-желтое твердое вещество, 5,20 г, выход 46,86%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **554,30** [M+1].

Стадия 6:

4-((6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновая кислота (**96g**)

Этил 4-((6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-

ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоксилат **96f** (5,20 г, 9,383 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (30 мл/15 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (1,18 г, 28,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, затем нагревали до 50°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и pH подводили до 3–4 при помощи 2 н. HCl, и воду и этилацетат добавляли для двух экстракций. Органический слой очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения 4-(((6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновой кислоты **96g** (белое твердое вещество, 2,57 г, выход 52,06%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **526,20** [M+1].

Стадия 7:

9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**96h**)

4-(((6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)амино)-2-хлорпиримидин-5-карбоновую кислоту **96g** (2,57 г, 4,88 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (24 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,68 мл, 4,88 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,05 мл, 4,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. Добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **96h** (бледно-розовое твердое вещество, 1,60 г, выход 62,66%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 11,65 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,46-7,39 (m, 6H), 4,32-4,24 (m, 1H), 4,13-4,06 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,56 (dd, 1H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,07-1,98 (m, 1H), 1,85-1,72 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **523,20** [M+1].

Стадия 8:

9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-

хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**96i**)

9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-хлор-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **96h** (1,60 г, 3,06 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (15 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли диметилсульфат (0,29 мл, 3,06 ммоль) и карбонат цезия (2,00 г, 6,13 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 3:2) с получением указанного в заголовке соединения 9-(6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **96i** (бледно-розовая жидкость, 1,6 г, выход 97,21%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 7,67-7,62 (m, 4H), 7,49-7,39 (m, 6H), 4,36-4,28 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,00-3,93 (m, 1H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,57 (dd, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,55-2,44 (m, 1H), 2,09-1,98 (m, 1H), 1,87-1,73 (m, 2H), 1,01 (s, 9H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **537,30** [M+1].

Стадия 9:

4-((9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**96j**)

9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-2-хлор-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **96i** (1,00 г, 1,86 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (1,25 г, 7,45 ммоль), карбонат цезия (0,91 г, 2,79 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (0,17 г, 0,19 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 80/1) с получением указанного в заголовке соединения 4-((9-(6-(((*трет*-бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида **96j** (желтое твердое вещество, 750 мг, выход 60,23%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **669,40** [M+1].

Стадия 10:

2-Фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 96**)

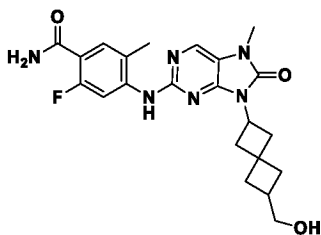
4-((9-(6-(((*трет*-Бутилдифенилсилил)окси)метил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид **96j** (0,50 г, 0,75 ммоль) растворяли в 4М хлороводород-1,4-диоксане (8 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания раствора 1,4-диоксана и затем pH подводили до 9–10 при помощи 2 н. водного раствора NaOH, и для экстрагирования добавляли этилацетат. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с последующим концентрированием с получением указанного в заголовке **соединения 96**, 2-фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)тетрагидро-2*H*-пиран-3-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 170 мг, выход 52,83%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,55 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,76 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,63-4,58 (m, 1H), 4,30 (tt, 1H), 4,15 (t, 1H), 3,71- 3,64 (m, 2H), 3,56 -3,45 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 2,65-2,35 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,86 (d, 1H), 1,79-1,67 (m, 2H).

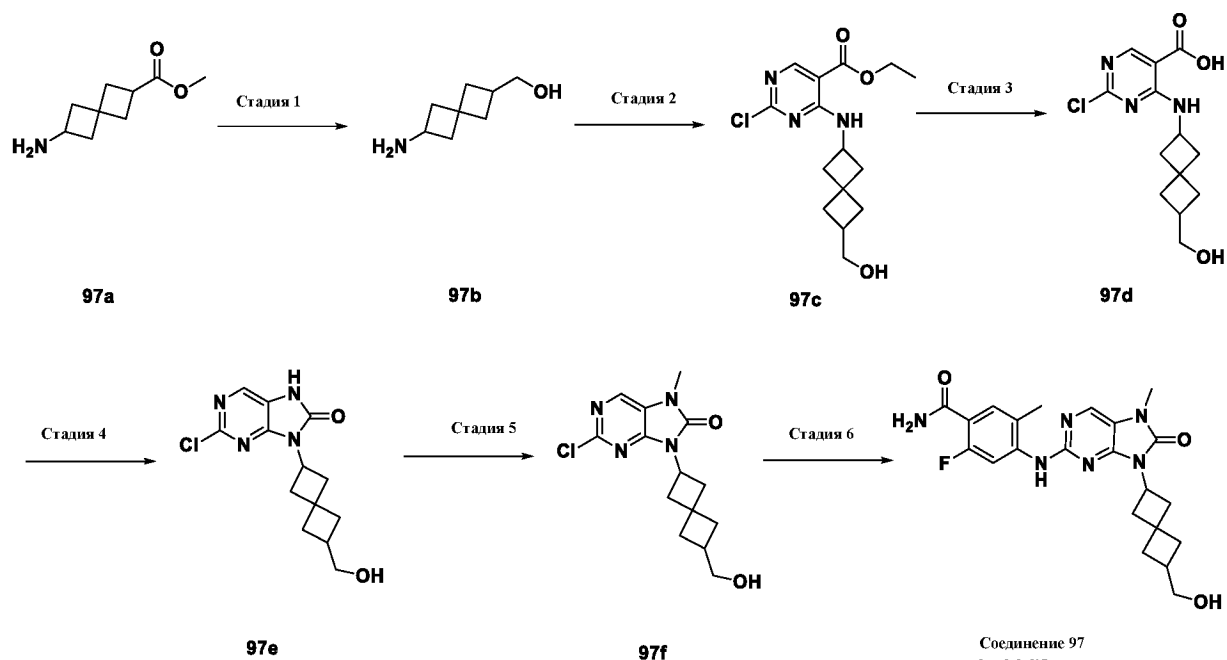
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **431,20** [M+1].

Пример 97

2-Фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 97**)



Соединение 97



Стадия 1:

(6-Аминоспиро[3,3]гептан-2-ил)метанол (**97b**)

Метил 6-аминоспиро[3,3]гептан-2-карбоксилат **97a** (2,0 г, 11,8 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (15 мл). Смесь охлаждали до 0°C и медленно по каплям добавляли 1 н. раствор алюмогидрида лития (23,6 мл, 1 моль/л в тетрагидрофуране). После добавления реакционную смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили метанолом и концентрировали при пониженном давлении для выпаривания растворителя. Остаток суспендировали с ацетонитрилом (50 мл) и суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ил)метанола **97b** (белое твердое вещество, 1,3 г, выход 77,8%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 142,10 [M+1].

Стадия 2:

Этил 2-хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**97c**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (2,03 г, 9,19 ммоль), (6-аминоспиро[3,3]гептан-2-ил)метанол **97b** (1,3 г, 9,19 ммоль) и карбонат калия (1,27 г, 9,19 ммоль) растворяли в ацетонитриле (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ.

После завершения реакции фильтрат концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения **этил 2-хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата 97с** (белое твердое вещество, 1,56 г, выход 52,2%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (d, 1H), 4,59-4,48 (m, 1H), 4,35 (q, 2H), 3,59 (dd, 2H), 2,66-2,58 (m, 1H), 2,51-2,38 (m, 2H), 2,27-2,19 (m, 1H), 2,11-2,04 (m, 2H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,91-1,85 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 1H), 1,39 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **326,10** [$M+1$].

Стадия 3:

2-Хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (97d)

Этил 2-хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат 97с (1,07 г, 3,28 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофуран/вода (10 мл/10 мл) и добавляли гидроксида лития моногидрат (0,41 г, 9,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания тетрагидрофурана и рН подводили до приблизительно 3–4 при помощи 2 н. HCl, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали водой и смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) с получением указанного в заголовке соединения **2-хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты 97d** (белое твердое вещество, 918 мг, выход 93,88%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,69 (s, 1H), 9,67 (d, 1H), 8,35 (s, 1H), 4,42-4,31 (m, 1H), 3,30 (s, 1H), 2,55-2,46 (m, 3H), 2,40-2,31 (m, 1H), 2,28-2,19 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 2H), 2,00-1,91 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **298,10** [$M+1$].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8H-пурин-8-он (97e)

2-Хлор-4-((6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту 97d (0,91 г, 3,06 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (12 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,42 мл,

3,06 ммоль) и дифенилфосфорил азид (0,66 мл, 10,01 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **97e** (белое твердое вещество, 516 мг, выход 57,28%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,37-3,32 (m, 2H), 2,95-2,81 (m, 2H), 2,42-2,35 (m, 1H), 2,32-2,19 (m, 2H), 2,19-2,12 (m, 1H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,89-1,77 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**97f**)

2-Хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **97e** (516 мг, 1,75 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) и при перемешивании при 0°C добавляли диметилсульфат (0,17 мл, 1,75 ммоль) и карбонат цезия (1,14 г, 3,50 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь медленно добавляли по каплям в ледяную воду и получающуюся в результате смесь перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **97f** (белое твердое вещество, 470 мг, выход 86,95%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,33 (s, 1H), 4,71-4,60 (m, 1H), 4,10-3,96 (m, 2H), 3,35 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 2H), 2,20-2,13 (m, 1H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,89-1,78 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **309,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 97**)

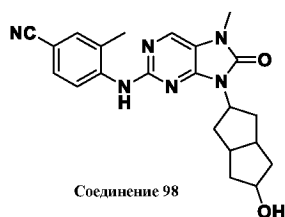
2-Хлор-9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **97f** (100 мг, 0,32 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (5 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (218 мг, 1,30 ммоль), карбонат цезия (158 мг, 0,49 ммоль) и BrettPhos-G3-Pd (29 мг, 0,032 ммоль) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь нагревали до 110°C и кипятили с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1) с получением указанного в заголовке **соединения 97**, 2-фтор-4-((9-(6-(гидроксиметил)спиро[3,3]гептан-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 50 мг, выход 35,05%).

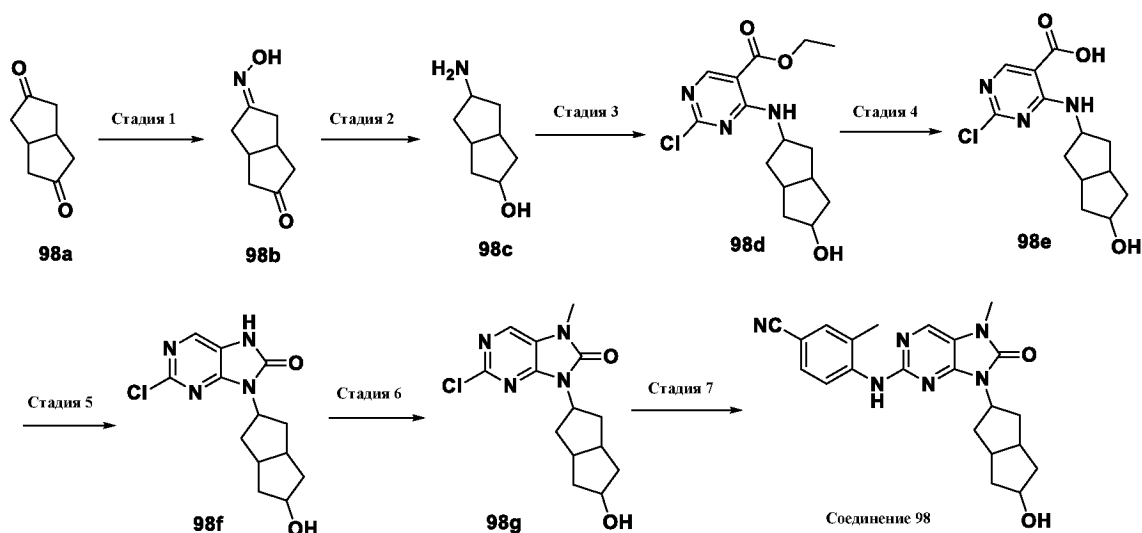
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,66 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 3,32 (s, 1H), 3,30 (s, 3H), 2,96-2,84 (m, 2H), 2,38-2,31 (m, 1H), 2,30-2,23 (m, 4H), 2,23-2,18 (m, 1H), 2,17-2,11 (m, 1H), 1,98 -1,91 (m, 1H), 1,88 -1,81 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **441,20** [M+1].

Пример 98

4-[(9-(5-Гидрокси-октагидропентален-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]-3-метилбензонитрил (**соединение 98**)





Стадия 1:

(5*Z*)-5-(гидроксиимино)октагидропентален-2-он (**98b**)

Гидроксиламин гидрохлорид (9,05 г, 130,28 ммоль) и карбонат калия (18,01, 130,28 ммоль) растворяли в 100 мл воды и получающийся в результате раствор добавляли к раствору октагидропентален-2,5-диона **98a** (20 г, 144,76 ммоль) в этаноле (200 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником при 90°C в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления этанола, затем разбавляли 100 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и фильтровали, и фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем очищали при помощи колоночной хроматографии (дихлорметан:метанол = 100:1) с получением указанного в заголовке соединения 5-(гидроксиимино)гексагидропентален-2(1*H*)-она **98b** (белое твердое вещество, 7 г, выход 31,57%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,35 (s, 1H), 2,79-2,69 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,05-1,99 (m, 1H), 1,96-1,90 (m, 1H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = **154,10** [M+1].

Стадия 2:

5-Амино-октагидропентален-2-ол (**98c**)

5-(Гидроксиимино)гексагидропентален-2(1*H*)-он **98b** (4 г, 26,11 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и добавляли хлорид кобальта (12,42 г, 52,22 ммоль). Раствор охлаждали до -30°C и порциями добавляли боргидрид натрия (4,94 г, 130,55 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при поддержании

температуры при от -25°C до -30°C в процессе реакции. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции насыщенный рассол добавляли к реакционной смеси до тех пор, пока не прекращали выделяться пузырьки. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение еще 0,5 ч и фильтровали, и фильтрат концентрировали и сушили с получением неочищенного продукта 5-амино-октагидропентален-2-ола **98c** (маслянистое твердое вещество, 1 г, выход 27,12%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **142,10** [M+1].

Стадия 3:

Этил 2-хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилат (**98d**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (2,0 г, 9,05 ммоль) и 5-амино-октагидропентален-2-ол **98c** (1 г, 7,08 ммоль) растворяли в ацетонитриле (40 мл) и в ледяной бане добавляли карбонат калия (2,5 г, 18,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции 50 мл добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (петролейный эфир: ацетат = 4:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилата **98d** (желтое твердое вещество, 1 г, выход 33,92%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 8,63 (s, 1H), 4,48-4,41 (m, 1H), 4,33 (q, 2H), 2,58-2,46 (m, 2H), 2,42-2,36 (m, 2H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,57-1,48 (m, 4H), 1,37 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **326,10** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоновая кислота (**98e**)

Этил 2-хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоксилат **98d** (1 г, 3,07 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл воды и добавляли гидроксид лития (0,15 г, 6,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали для удаления тетрагидрофурана и pH подводили до 5 при помощи 6 н соляной кислоты, и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали

петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоновой кислоты **98e** (белое твердое вещество, 0,57 г, выход 62,36%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 13,77 (s, 1H), 8,59 (d, 1H), 8,56 (s, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,12-4,10 (m, 1H), 2,41-2,37 (m, 2H), 2,28-2,22 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 4H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **298,10** [M+1].

Стадия 5:

2-Хлор-9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-он (**98f**)

2-Хлор-4-[(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)амино]пиримидин-5-карбоновую кислоту **98e** (0,57 г, 1,91 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (20 мл) и в ледяной бане добавляли дифенил азофосфат (0,74 г, 1,91 ммоль) и триэтиламин (0,19 г, 1,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, нагревали до 90°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционная смесь естественным образом охлаждалась до комнатной температуры, ее разбавляли 40 мл воды и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-она **98f** (желтое твердое вещество, 0,5 г, выход 54,65%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,11 (s, 1H), 4,67 (d, 1H), 4,58-4,49 (m, 1H), 4,05 (m, 1H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,06-2,01 (m, 4H), 1,39-1,33 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 6:

2-Хлор-9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-7-метил-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-он (**98g**)

2-Хлор-9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-он **98f** (0,3 г, 1,02 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли карбонат цезия (0,66 г, 2,04 ммоль) и диметилсульфат (0,13 г, 1,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 20 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(5-гидрокси-

октагидропентален-2-ил)-7-метил-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-она **98g** (бледно-желтое твердое вещество, 0,14 г, выход 44,45%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,34 (s, 1H), 4,63 (d, 1H), 4,60-4,52 (m, 1H), 4,10-4,01 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,40-2,24 (m, 4H), 2,07-1,99 (m, 4H), 1,40-1,33 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **309,10** [M+1].

Стадия 7:

4-[(9-(5-Гидрокси-октагидропентален-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]-3-метилбензонитрил (**соединение 98**)

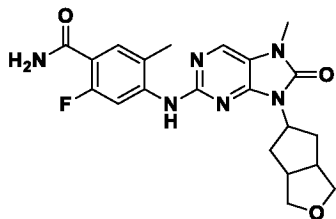
4-Амино-3-метилбензонитрил **5a** (50 мг, 0,38 ммоль), 2-хлор-9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-7-метил-8,9-дигидро-7*H*-пурин-8-он **98g** (117 мг, 0,38 ммоль), карбонат цезия (248 мг, 0,76 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (34,45 мг, 0,04 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 98**, 4-[(9-(5-гидрокси-октагидропентален-2-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино]-3-метилбензонитрила (белое твердое вещество, 60 мг, выход 38,12%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,50 (s, 1H), 8,27 (d, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,73 (dd, 1H), 7,62 (d, 1H), 4,82 (d, 1H), 4,63-4,55 (m, 1H), 4,13-4,04 (m, 1H), 3,34 (s, 3H), 2,33-2,29 (m, 7H), 2,09-2,02 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 2H).

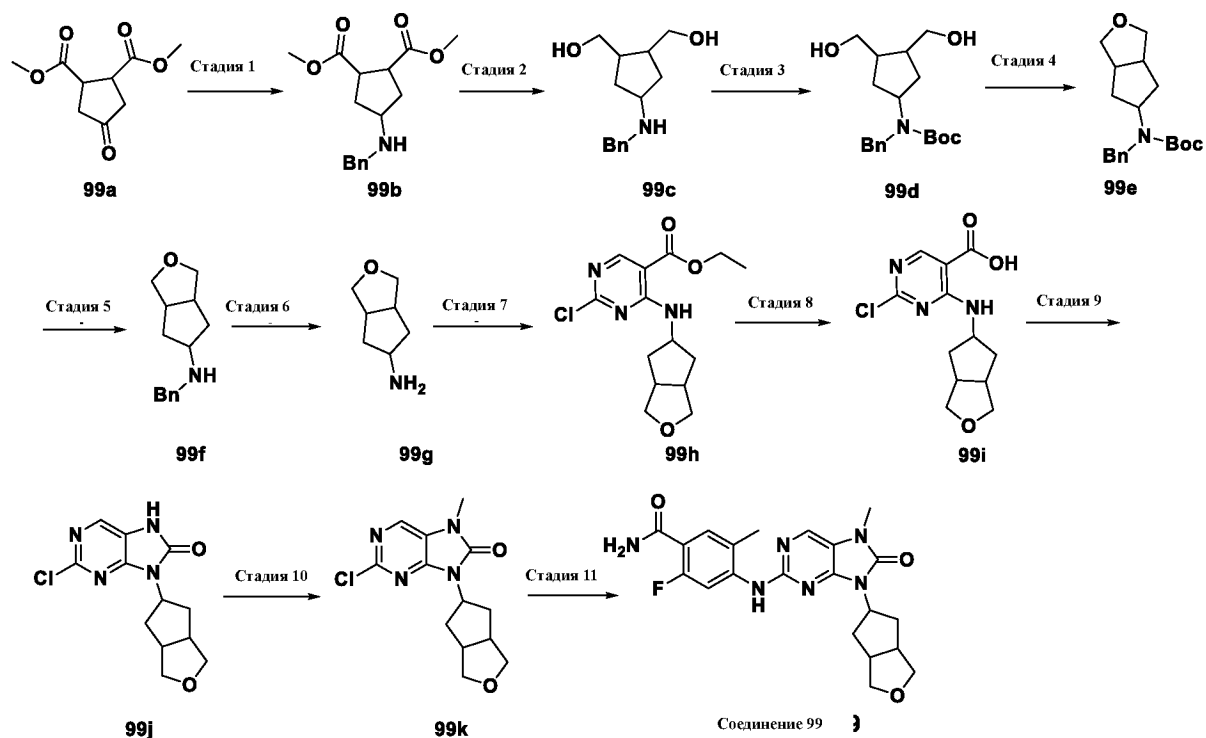
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **405,20** [M+1].

Пример 99

2-Фтор-4-((9-((3*aS*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 99**)



Соединение 99



Стадия 1:

Диметил 4-(бензиламино)циклопентан-1,2-дикарбоксилат (**99b**)

Диметил 4-оксоциклопентан-1,2-дикарбоксилат **99a** (5 г, 24,98 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли бензиламин (5,4 г, 49,96 ммоль) с последующим добавлением по каплям уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 0,5 ч. После обнаружения промежуточного соединения при низкой температуре добавляли триацетилборгидрид натрия (15,88 г, 74,94 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще одного часа. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали и экстрагировали водой и дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения диметил 4-(бензиламино)циклопентан-1,2-дикарбоксилата **99b** (белое твердое вещество, 6,0 г, выход 82,44%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,24–7,15 (m, 5H), 3,68 (s, 2H), 3,62 (s, 6H), 3,37–3,27 (m, 2H), 3,13–3,06 (m, 1H), 2,20 (dd, 1H), 1,97 (t, 1H), 1,86 (dd, 1H), 1,77–1,70 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **292,10** [$\text{M}+1$].

Стадия 2:

(4-(Бензиламино)циклопентан-1,2-диил)диметанол (**99c**)

Диметил 4-(бензиламино)циклопентан-1,2-дикарбоксилат **99b** (2,0 г, 6,86 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл) и партиями при 0°C добавляли алюмогидрид лития (0,63 г, 17,15 ммоль). Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции алюмогидрид лития гасили 10% водным гидроксидом натрия и реакционную смесь фильтровали. Фильтрат непосредственно концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (4-(бензиламино)циклопентан-1,2-диил)диметанола **99c** (белое твердое вещество, 1,1 г, выход 68,32%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **236,20** [M+1].

Стадия 3:

трет-Бутил бензил(3,4-бис(гидроксиметил)циклопентил)карбамат (**99d**)

(4-(Бензиламино)циклопентан-1,2-диил)диметанол **99c** (8 г, 34,0 ммоль) растворяли в метаноле (50 мл) и добавляли триэтиламин (3,64 г, 35,97 ммоль) с последующим добавлением ди-*трет*-бутил дикарбоната (8,16 г, 37,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 50:1) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил бензил *трет*-бутил бензил(3,4-бис(гидроксиметил)циклопентил)карбамата **99d** (белое твердое вещество, 7,18 г, выход 63%).

^1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ- d) δ 7,32-7,16 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,72-3,61 (m, 1H), 3,38-3,32 (m, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,47-1,44 (m, 3H), 1,38 (s, 9H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **236,10** [M+1].

Стадия 4:

трет-Бутил бензил (гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)карбамат (**99e**)

трет-Бутил бензил (3,4-бис(гидроксиметил)циклопентил)карбамат **99d** (8 г, 23,85 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (100 мл) и по каплям при -20°C в атмосфере азота добавляли *n*-бутиллитий (10,7 мл, 26,75 ммоль, 2,5 моль/л). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и по каплям добавляли раствор *пара*-толуолсульфонилхлорида (5 г, 26,23 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и по каплям вновь добавляли *n*-бутиллитий (10,7 мл, 26,75 ммоль, 2,5 моль/л). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и кипятили с обратным холодильником в течение 48 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили ледяной водой и трижды

экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1) с получением указанного в заголовке соединения *трет*-бутил бензил(гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)карбамата **99e** (белое твердое вещество, 4,0 г, выход 52,84%).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,32-7,17 (m, 5H), 4,37 (s, 2H), 3,73-3,63 (m, 2H), 3,40-3,34 (m, 2H), 2,06-1,25 (m, 16H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **262,10** [M+1].

Стадия 5:

N-Бензилгексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин (**99f**)

трет-Бутил бензил(гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)карбамат **99e** (4,0 г, 12,60 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли смесь растворителей дихлорметан/трифторуксусная кислота (об./об. = 1:1). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили водой и водную фазу корректировали до слегка основного уровня при помощи бикарбоната натрия. Дихлорметан добавляли для трех экстракций и органическую фазу сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения *N*-бензилгексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин **99f** (белое твердое вещество, 1,1 г, выход 40,1%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **218,10** [M+1].

Стадия 6:

Гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин (**99g**)

N-бензилгексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин **99f** (1,2 г, 5,52 ммоль) растворяли в этаноле (35 мл) и затем добавляли 2 капли уксусной кислоты с последующим добавлением гидроксида палладия (1,2 г, 8,54 ммоль). Систему продували водородом и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии с получением указанного в заголовке соединения гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин **99g** (белое твердое вещество, 613 мг, выход 87,6%).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) δ 4,01-4,06 (m, 1H), 3,72 (t, 2H), 3,13-3,48 (m, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 1,96-2,17 (m, 2H), 1,97-1,72 (m, 1H), 1,23-1,37 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **128,10** $[M+1]$.

Стадия 7:

Этил 2-хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**99h**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (435 мг, 1,97 ммоль) и карбонат калия (816,8 мг, 5,91 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-амин **99g** (300 мг, 2,36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества трижды экстрагировали этилацетатом. Органический слой однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали, и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **99h** (белое твердое вещество, 413 мг, выход 67,7%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **312,10** $[M+1]$.

Стадия 8:

2-Хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**99i**)

Этил 2-хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **99h** (680 мг, 2,18 ммоль) растворяли в 5 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и добавляли гидроксид лития (104,38 мг, 4,36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до приблизительно 4, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **99i** (белое твердое вещество, 520 мг, выход 67,26%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **284,10** $[M+1]$.

Стадия 9:

2-Хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**99j**)

2-Хлор-4-((гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **99i** (0,5 г, 1,76 ммоль) растворяли в *N,N*-диметилацетамиде (20 мл) и в ледяной бане добавляли дифенилазофосфат (0,68 г, 1,76 ммоль) и триэтиламин (0,18 г, 1,76 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 90°C и перемешивали в течение еще 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционная смесь естественным образом охлаждалась до комнатной температуры, и добавляли 40 мл воды и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **99j** (желтое твердое вещество, 0,45 г, выход 54,65%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **281,00** [M+1].

Стадия 10:

2-Хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**99k**)

2-Хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **99j** (0,45 г, 0,96 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли карбонат цезия (0,47 г, 1,44 ммоль) и диметилсульфат (0,11 мл, 1,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 20 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **99k** (бледно-желтое твердое вещество, 0,14 г, выход 49,48%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,35 (s, 1H), 5,49-5,21 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,37 (s, 3H), 3,35-3,27 (m, 2H), 3,23-3,18 (m, 2H), 2,96-2,84 (m, 1H), 2,15-2,03 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **295,10** [M+1].

Стадия 11:

2-Фтор-4-((9-((3*aS*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 99**)

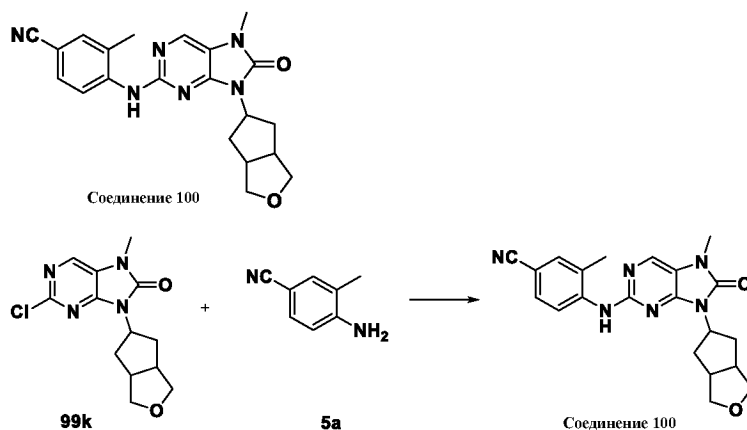
2-Хлор-9-((3*aS*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **99k** (100 мг, 0,34 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, **промежуточное соединение 2** (114 мг, 0,68 ммоль), карбонат цезия (221 мг, 0,68 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (30 мг, 0,03 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1) с получением указанного в заголовке **соединения 99**, 2-фтор-4-((9-((3*aS*,6*aS*)-гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензида (белое твердое вещество, 8 мг, выход 6%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,60 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 3,74 (t, 1H), 3,68 (t, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,22-3,13 (m, 3H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,92-1,84 (m, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 427,2 [M+1].

Пример 100

4-((9-(Гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрил (**соединение 100**)



4-Амино-3-метилбензонитрил **5a** (50 мг, 0,38 ммоль), 2-хлор-9-(гексагидро-1*H*-циклопента[*c*]фуран-5-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **99k** (112 мг, 0,38 ммоль), карбонат цезия (247,62 мг, 0,76 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (34,45 мг, 0,04 ммоль) растворяли в диоксане (10 мл) с последующим

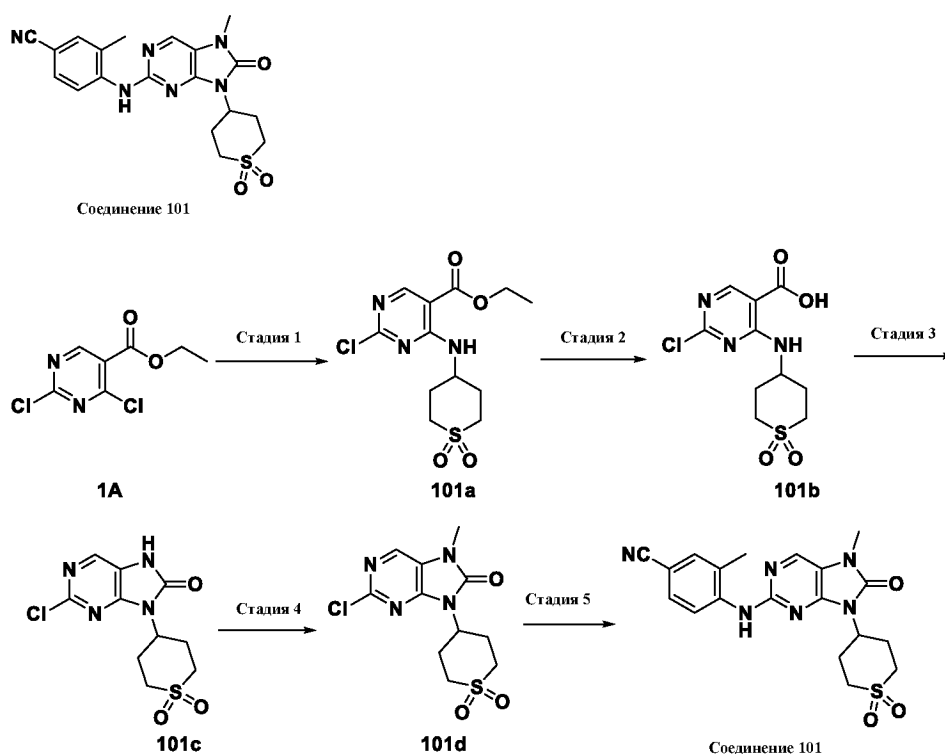
продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100/1) с получением указанного в заголовке **соединения 100**, 4-((9-(гексагидро-1*H*-циклопента[с]фуран-5-ил)-7-метил-8-оксо-7-метил-8-охогидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрила (бледно-желтое твердое вещество, 45 мг, выход 30,09%).

¹H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 8,43 (d, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,47-5,40 (m, 1H), 3,96 (q, 2H), 3,48 (dd, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,37 (dd, 1H), 5,38-5,31 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,92- 2,21 (m, 5H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **391,20** [M+1].

Пример 101

4-((9-(1,1-Диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрил (**соединение 101**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**101a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (8 г, 36 ммоль) и карбонат калия (9,9 г, 72 ммоль) растворяли в ацетонитриле (30 мл) и при 0°C добавляли

4-аминотетрагидро-2*H*-тиопиран-1,1-диоксид (6,6 г, 36 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 30 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **101a** (коричневое твердое вещество, 6,3 г, выход 76%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,64 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 4,34-4,30 (m, 3H), 3,42-3,35 (m, 1H), 3,08 (d, 1H), 2,24-2,06 (m, 4H), 1,31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **334,20** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**101b**)

Этил 2-хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **101a** (3 г, 9 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и добавляли гидроксид лития (756 мг, 18 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на ротационном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до приблизительно 4, и коричневое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1), концентрировали и сушили с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **101b** (белое твердое вещество, 2,3 г, выход 84%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 13,80 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,57 (d, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 3,50-3,27 (m, 2H), 3,07 (d, 2H), 2,25-2,21 (m, 2H), 2,08-1,98 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **306,20** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**101c**)

2-Хлор-4-((1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **101b** (2,3 г, 7,5 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (10 мл) и добавляли триэтиламин (757 мг, 7,5 ммоль) и дифенилфосфорил азид (2 г, 7,5 ммоль).

Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл воды и коричневое твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **101c** (белое твердое вещество, 1,7 г, выход 58%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,67 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 4,69-4,61 (m, 1H), 3,55-3,45 (m, 2H), 3,13 (d, 2H), 2,94-2,77 (m, 2H), 2,14-2,02 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **303,20** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**101d**)

2-Хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **101c** (1,7 г, 5,6 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (709 мг, 5,6 ммоль) и карбонат цезия (2,7 г, 8,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли 10 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **101d** (белое твердое вещество, 1,3 г, выход 82%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,33 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 3,33 (s, 3H), 2,99 (s, 2H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,80-1,61 (m, 2H), 1,44 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **317,20** [M+1].

Стадия 5:

4-((9-(1,1-Диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрил (**соединение 101**)

2-Хлор-9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **101d** (200 мг, 0,6 ммоль), 4-амино-3-метилбензонитрил (83,5 мг, 0,6 ммоль), карбонат цезия (587 мг, 1,8 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (55 мг, 0,06 ммоль) растворяли в диоксане (3 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную

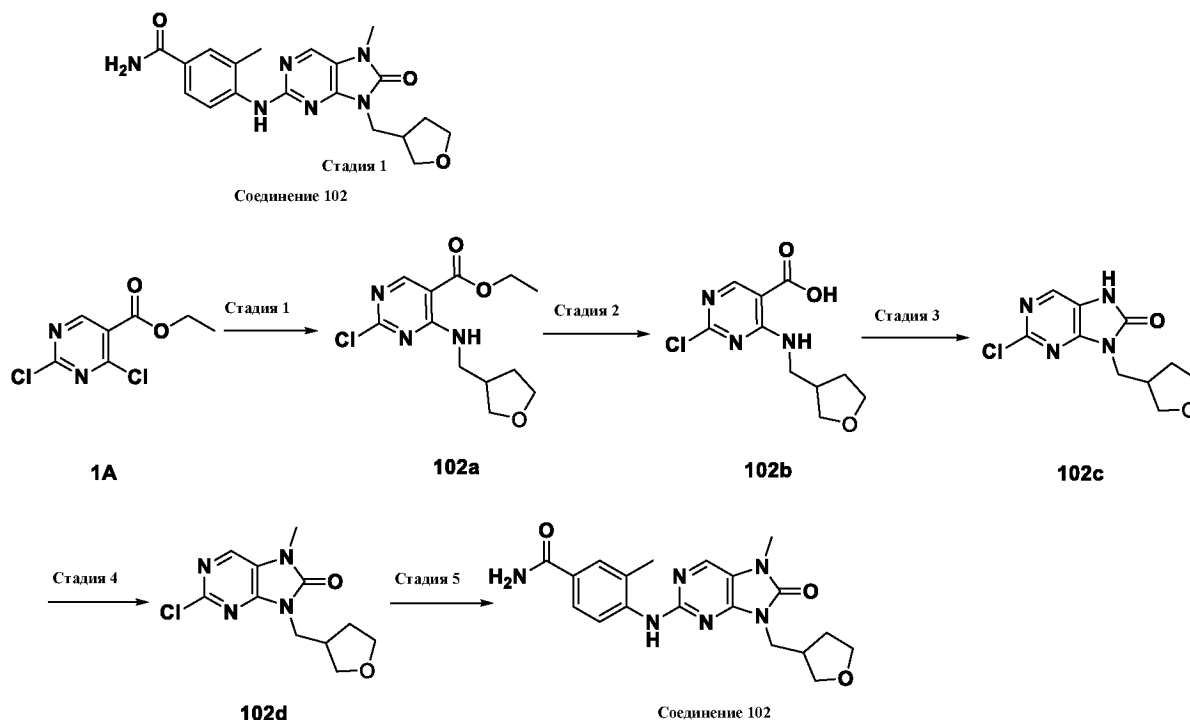
смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30/1) с получением указанного в заголовке **соединения 101**, 4-((9-(1,1-диоксидотетрагидро-2*H*-тиопиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-3-метилбензонитрила (белое твердое вещество, 25 мг, выход 26%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,57 (s, 1H), 8,32 (d, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,62-7,60 (m, 2H), 4,68-4,62 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,00-2,89 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,08 (d, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 413,20 [M+1].

Пример 102

3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 102**)



Стадия 1:

Этил 2-хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоксилат (**102a**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (5 г, 22,6 ммоль) и карбонат калия (6,2 г, 44,8 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при 0°C добавляли (тетрагидрофуран-3-ил)формамид (2,3 г, 22,6 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли 30 мл воды и

получающуюся в результате смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу однократно промывали насыщенным рассолом, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (*n*-гексан/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 2-хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **102a** (белое твердое вещество, 4,4 г, выход 85%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,58-8,61 (m, 2H), 4,31 (q, 2H), 3,78-3,73 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,48-3,44 (m, 3H), 2,57-2,53 (m, 1H), 1,98-1,91 (m, 1H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,31 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **286,20** [M+1].

Стадия 2:

2-Хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**102b**)

Этил 2-хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **102a** (4,4 г, 15,3 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 5 мл воды и добавляли гидроксид лития (736 мг, 30,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и pH подвели до pH 4–5, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре дважды промывали смесью петролейный эфир/этилацетат (об./об. = 10/1) и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **102b** (белое твердое вещество, 3,4 г, выход 80%).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 13,75 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 3,78-3,73 (m, 3H), 3,47-3,43 (m, 3H), 2,58-2,52 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **259,20** [M+1].

Стадия 3:

2-Хлор-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**102c**)

2-Хлор-4-(((тетрагидрофуран-3-ил)метил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **102b** (3,4 г, 13,0 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (1,58 г, 13 ммоль) и дифенилфосфорил азид (3,6 г, 13 ммоль). Реакционную смесь постепенно нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию

контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:10) с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **102c** (белое твердое вещество, 1,46 г, выход 50%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,65 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 3,80-3,74 (m, 3H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,67-1,60 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **255,20** [M+1].

Стадия 4:

2-Хлор-7-метил-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**102d**)

2-Хлор-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **102c** (1,6 г, 5,2 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (663 мг, 5,2 ммоль) и карбонат цезия (2,4 г, 7,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 10 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования с получением указанного в заголовке соединения 2-хлор-7-метил-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **102d** (белое твердое вещество, 1,2 г, выход 80%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,35 (s, 1H), 3,81-3,75 (m, 3H), 3,65-3,57 (m, 2H), 3,52-3,49 (m, 1H), 3,37 (s, 3H), 2,73-2,70 (m, 1H), 1,96-1,91 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **268,20** [M+1].

Стадия 5:

3-Метил-4-((7-метил-8-оксо-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 102**)

2-Хлор-7-метил-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **102d** (300 мг, 1,12 ммоль), 4-амино-3-метилбензамид **2a** (250 мг, 1,68 ммоль), карбонат цезия (730 мг, 2,24 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (100 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 100°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь выливали в ледяную воду и твердое вещество собирали и очищали при помощи

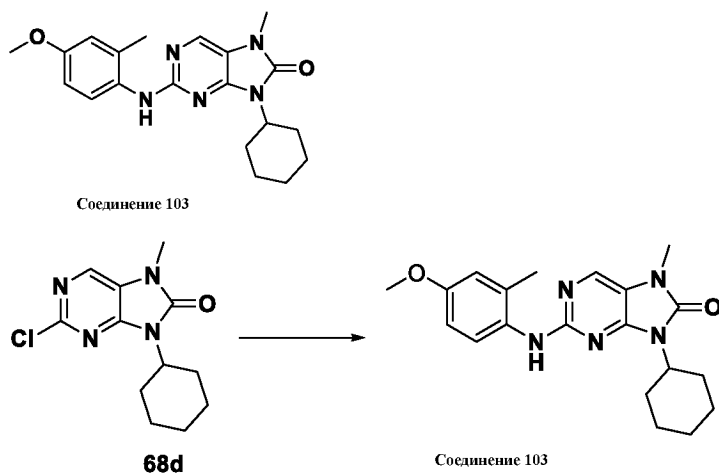
колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100:1 - 50:1) с получением указанного в заголовке **соединения 102** 3-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (бледно-желтое твердое вещество, 45 мг, выход 10,37%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,83-7,64 (m, 4H), 7,16 (s, 1H), 3,78-3,74 (m, 3H), 3,69-3,59 (m, 2H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 2,81-2,71 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,69-1,61 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = **383,20** [M+1].

Пример 103

9-Циклогексил-2-((4-метокси-2-метилфенил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**соединение 103**)



2-Хлор-9-циклогексил-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **68d** (150 мг, 0,56 ммоль), 4-метокси-2-метиланилин (154 мг, 1,12 ммоль), карбонат цезия (367 мг, 1,12 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (76 мг, 0,08 ммоль) растворяли в 1,4 диоксане (50 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 10/1), а затем при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 103**, 9-циклогексил-2-((4-метокси-2-метилфенил)амино)-7-метил-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она (белое твердое вещество, 53 мг, выход 26%).

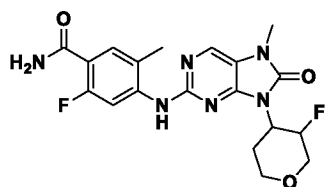
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,26 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,30 (d, 1H), 6,78 (d, H),

6,71 (dd, 1H), 4,134,11 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 2,25-2,18, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,79 (d, 2H), 1,65 (t, 3H), 1,35-1,22 (m, 2H), 1,11 (t, 1H).

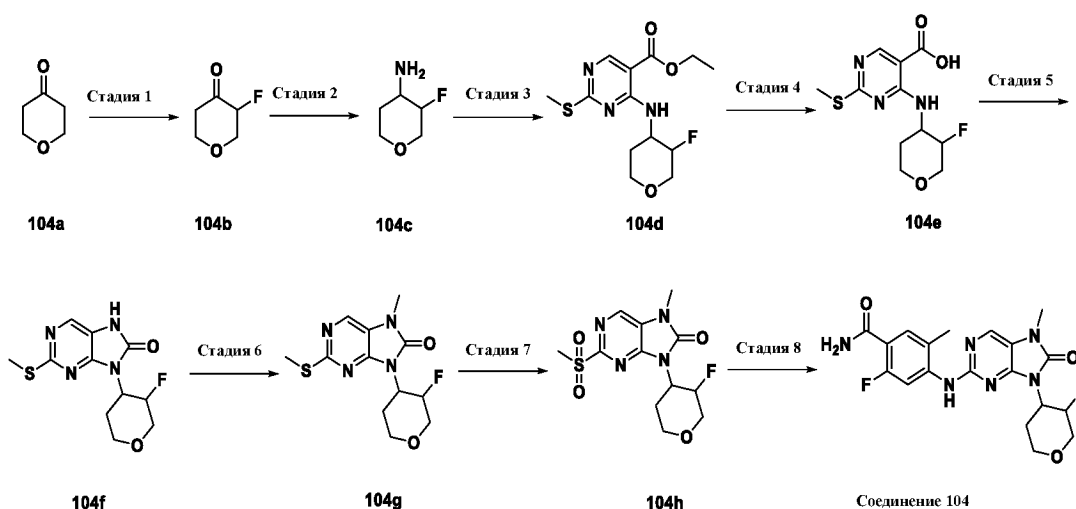
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 368,20 $[M+1]$.

Пример 104

2-Фтор-4-((9-(3-фтортетрагидро-2H-пиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 104**)



Соединение 104



Стадия 1:

3-Фтортетрагидро-4H-пиран-4-он (**104b**)

Тетрагидро-4H-пиран-4-он **104a** (5 г, 49,94 ммоль) и 1-хлорметил-4-фтор-1,4-дизониабисцикло[2.2.2]октан бис(тетрафторборат) (21,23 г, 59,93 ммоль) растворяли в смеси ацетонитрил/вода (20:1 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 8 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали путем выпаривания ацетонитрила и добавляли воду, и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали, сушили над безводным сульфатом натрия и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 3-фтортетрагидро-4H-пиран-4-она **104b** (бесцветная жидкость, 4,4 г, выход 74,88%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 119,10 $[M+1]$.

Стадия 2:

3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-амин (**104c**)

3-Фтортетрагидро-4*H*-пиран-4-он **104b** (1,4 г, 11,85 ммоль) растворяли в абсолютном метаноле (10 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли формиат аммония (7,47 г, 118,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 ч и затем добавляли цианоборгидрид натрия (894 мг, 14,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь гасили насыщенным бикарбонатом натрия, концентрировали досуха на роторном испарителе при пониженном давлении, фильтровали и 3 раза промывали смесью метанол:дихлорметан (40:1). Фильтрат концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-амина **104c** (белое твердое вещество, неочищенное, 5,3 г).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 120,10 [M+1].

Стадия 3:

Этил 4-((3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат (**104d**)

Этил 2,4-дихлорпиримидин-5-карбоксилат **1A** (3,3 г, 14,20 ммоль) и карбонат калия (4,9 г, 35,50 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли 3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-амин **104c** (1,41 г, 11,83 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 30°C и перемешивали в течение 7 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали дихлорметаном и этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат (об./об.) = 10:1) с получением указанного в заголовке соединения этил 4-((3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилата **104d** (белое твердое вещество, 1,85 г, выход 49,57%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 316,10 [M+1].

Стадия 4:

4-((3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновая кислота (**104e**)

Этил 4-((3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **104d** (1,85 г, 5,87 ммоль) растворяли в 10 мл тетрагидрофурана и 10 мл воды

и добавляли гидроксид натрия (704 мг, 17,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана и рН подводили до 3–4, и этилацетат добавляли для экстрагирования. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 4-((3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновой кислоты **104e** (белое твердое вещество, 1,73 г, выход 104,3%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 288,10 [M+1].

Стадия 5:

9-(3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**104f**)

4-((3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоновую кислоту **104e** (1,73 г, 6,02 ммоль) растворяли в диметилацетамиде (20 мл) и добавляли триэтиламин (835 мкл, 6,02 ммоль) и дифенилфосфорил азид (1,3 мл, 6,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем нагревали до 100°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре элюировали водой и петролейным эфиром и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения этил 4-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)-пиримидин-5-карбоксилата **104f** (белое твердое вещество, 1,27 г, выход 73,89%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 285,10 [M+1].

Стадия 6:

9-(3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**104g**)

Этил 4-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)-2-(метилтио)-пиримидин-5-карбоксилат **104f** (1,27 г, 4,45 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл) и при 0°C добавляли диметилсульфат (433 мкл, 4,45 ммоль) и карбонат цезия (1,84 г, 13,35 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органический слой концентрировали с получением

указанного в заголовке соединения 9-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **104g** (белое твердое вещество, 800 мг, выход 60,27%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 299,10 [M+1].

Стадия 7:

9-(3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилсульфонил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**104h**)

9-(3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилтио)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **104g** (800 мг, 2,68 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (1,85 г, 10,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 100:1 - 60:1) с получением указанного в заголовке соединения 9-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилсульфонил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **104h** (белое твердое вещество, 1,05 г, выход 119%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 331,10 [M+1].

Стадия 8:

2-Фтор-4-((9-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 104**)

9-(3-Фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-2-(метилсульфонил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **104h** (300 мг, 0,91 ммоль), 4-амино-3-метилбензамид промежуточное соединение 2 (458 мг, 2,72 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (305 мг, 2,72 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат (об./об.) = 5:1-1:1) с получением указанного в заголовке соединения 2-фтор-4-((9-(3-фтортетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-метил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (бледно-желтое твердое вещество, 130 мг, выход 34,21%), соединения **104-1**, и соединения **104-2** (белое твердое вещество, 85 мг, выход 22,37%).

Соединение 104-1:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,46-5,37 (m, 0,5H), 5,34-5,25 (m, 0,5H), 4,63-4,51 (m, 1H), 4,23-4,16 (m, 1H), 3,97-3,90 (m, 1H), 3,54-3,45 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 4H), 2,60-2,53 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,97-1,89 (m, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 419,20 [M+1].

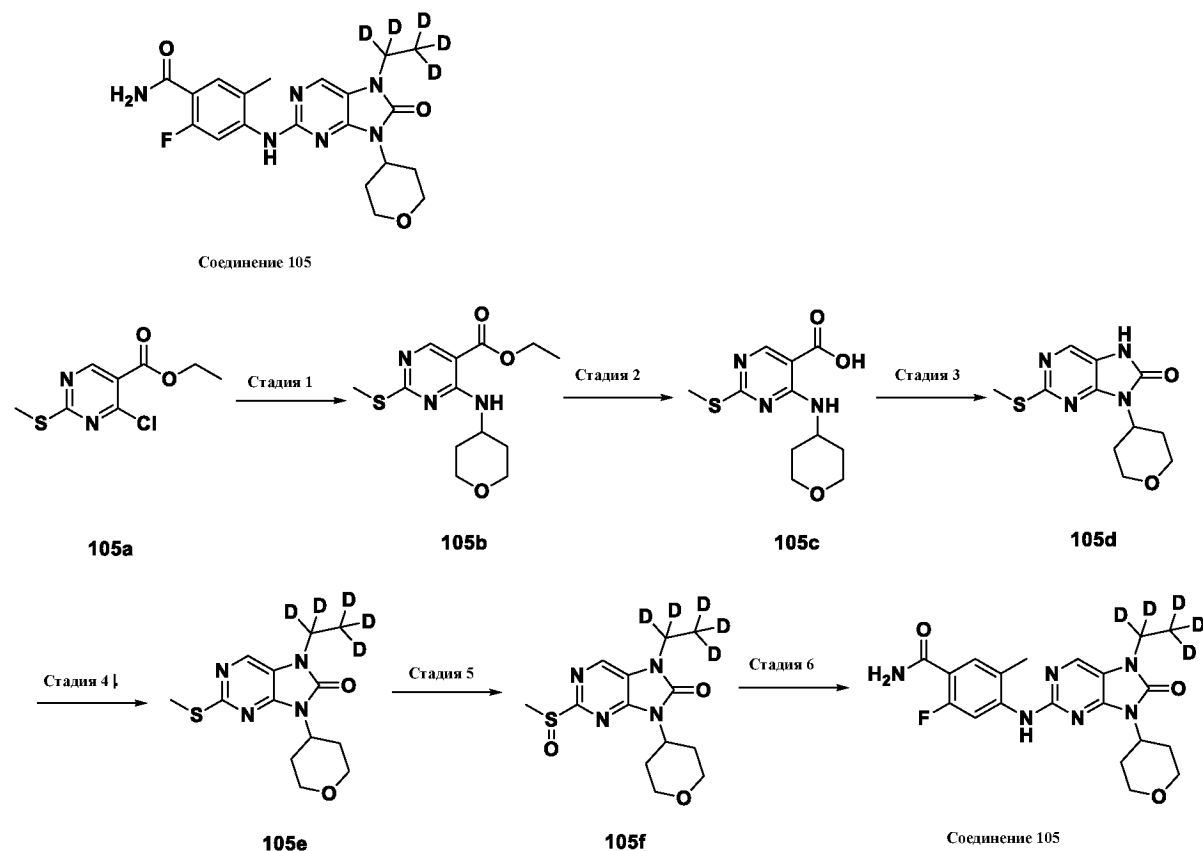
Соединение 104-2:

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,82 (s, 0,5H), 4,69 (s, 0,5H), 4,67-4,61 (m, 0,5H), 4,59-4,52 (m, 0,5H), 4,09-3,98 (m, 2H), 3,75-3,70 (m, 0,5H), 3,66-3,61 (m, 0,5H), 3,60-3,52 (m, 1H), 3,49-3,37 (m, 1H), 3,35 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,81 (dd, 1H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 419,20 [M+1].

Пример 105

4-((7-(Этил- d_5)-8-оксо-9-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 105**)



Стадия 1:

Этил

2-(метилтио)-4-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-

карбоксилат (**105b**)

Этил 4-хлор-2-(метилтио)пиримидин-5-карбоксилат **105a** (500 г, 2,15 моль) и тетрагидро-2*H*-пиран-4-амин гидрохлорид (300 г, 2,19 моль) растворяли в ацетонитриле (3000 мл) и воде (500 мл) и после того, как раствор несколько раз перемешивали, добавляли карбонат калия (600 г, 4,3 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь фильтровали и остаток на фильтре промывали этилацетатом (1000 мл). Фильтрат концентрировали с получением неочищенного продукта, который затем экстрагировали этилацетатом и водой. Органическую фазу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения этил 2-(метилтио)-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилата **105b** (белое твердое вещество, 642 г, выход 99,69%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,56 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 4,31-4,26 (m, 2H), 4,25-4,21 (m, 2H), 3,88-3,84 (m, 2H), 3,48-3,42 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 1,94-1,90 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,32-1,29 (m, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 298,10 [M+1].

Стадия 2:

2-(Метилтио)-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновая кислота (**105c**)

Этил 2-(метилтио)-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоксилат **105b** (640 г, 2,15 моль) растворяли в смеси тетрагидрофуран (1000 мл)/вода (1200 мл)/метанол (200 мл) и добавляли гидроксид натрия (172,16 г, 4,30 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакцию смесь концентрировали для удаления органического растворителя и рН подвели до 3–4 при помощи 12 н. соляной кислоты, и белое твердое вещество осаждали. Смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали петролейным эфиром и собирали с получением указанного в заголовке соединения 2-(метилтио)-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновой кислоты **105c** (белое твердое вещество, 640 г, неочищенное, выход 110,4%).

^1H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 8,52 (s, 1H), 8,36 (d, 1H), 4,22-4,18 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 1,94-1,89 (m, 2H), 1,56-1,48 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 270,10 [M+1].

Стадия 3:

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**105d**)

2-(Метилтио)-4-((тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)амино)пиримидин-5-карбоновую кислоту **105c** (630 г, 2,34 моль) растворяли в диметилацетамиде (4000 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли дифенилфосфорил азид (504 мл, 2,34 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и затем добавляли триэтиламин (325 мл, 2,34 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 ч, затем нагревали до 120°C и перемешивали в течение 1,5 ч, в течение которых выделялось большое количество газа. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь непосредственно концентрировали для удаления большей части растворителя. Оставшееся количество жидкости выливали в 6 л ледяной воды и большие количества твердого вещества осаждали. После перемешивания смеси в течение 0,5 ч твердое вещество собирали путем фильтрования и 3 раза промывали водой, и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **105d** (белое твердое вещество, 880 г, неочищенное).

¹H ЯМР (400 МГц ДМСО) δ 11,35 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 4,44-4,38 (m, 1H), 4,00-43,97 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 5H), 1,69-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 267,10 [M+1].

Стадия 4:

7-(Этил-d5)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**105e**)

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **105d** (2,5 г, 9,39 ммоль) растворяли в диметилформамиде (20 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли дейтерированный бромэтан (700 мкл, 9,39 ммоль) и гидроксид натрия (1,13 г, 28,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-(этил-d5)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **105e** (бледно-желтое твердое вещество, 1,65 г, выход 58,71%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 300,20 [M+1].

Стадия 7:

7-(Этил-d5)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**105f**)

7-(Этил-d5)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **105e** (1,6 г, 5,34 ммоль) растворяли в дихлорметане (8 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (3,69 г, 21,38 ммоль). Реакционную смесь приводили в реакцию в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/этилацетат (об./об.) = 1:1) с получением указанного в заголовке соединения 7-(этил-d5)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **105f** (белое твердое вещество, 1,4 г, выход 79,04%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 332,20 [M+1].

Стадия 8:

4-((7-(Этил-d5)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 105**)

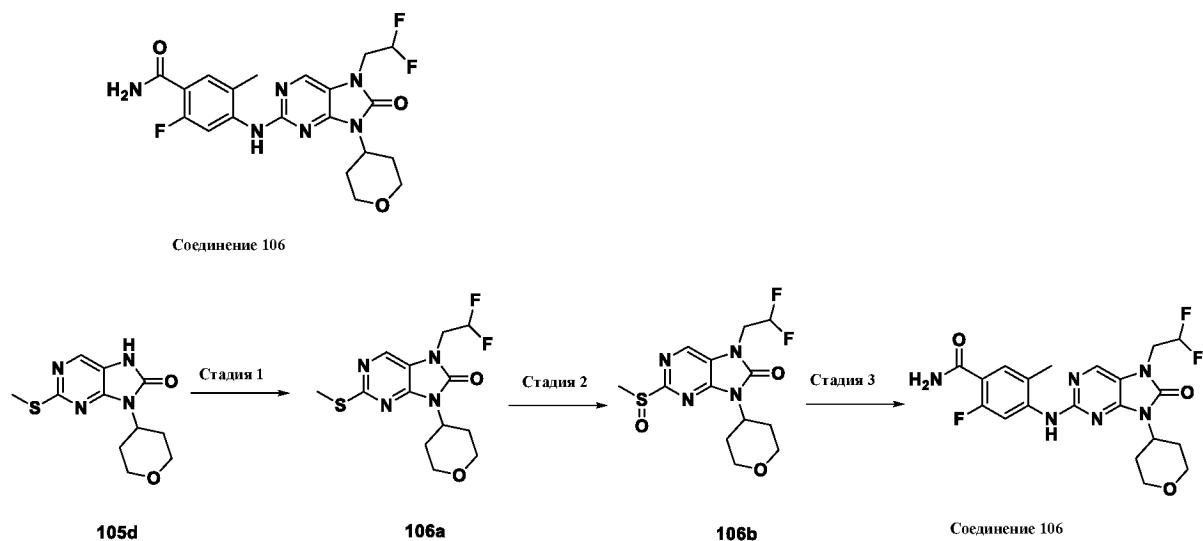
7-(Этил-d5)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **105f** (300 мг, 0,91 ммоль), 4-амино-3-метилбензамид промежуточное соединение **2** (457 мг, 2,72 ммоль) и *трет*-бутоксид калия (305 мг, 2,72 ммоль) растворяли в диметилформамиде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке **соединения 105**, 4-((7-(этил-d5)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 45 мг, выход 11,85%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,54 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,49-4,38 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,47-3,38 (m, 2H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 420,20 [M+1].

Пример 106

4-((7-(2,2-Дифторэтил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 106**)



Стадия 1:

7-(2,2-Дифторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**106a**)

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он 105d (1 г, 2,53 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и при перемешивании при комнатной температуре добавляли аллилйодид (397 мкл, 4,51 ммоль) и карбонат калия (1,56 г, 11,26 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, затем нагревали до 65°C и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем к реакционной смеси добавляли воду и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и промывали водой и петролевым эфиром, и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения 7-(2,2-дифторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **106a** (белое твердое вещество, 800 мг, выход 64,49%).

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,36 (s, 1H), 6,52-6,22 (m, 1H), 4,50-4,43 (m, 1H), 4,38-4,30 (m, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,49-3,42 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50-2,45 (m, 2H), 1,79-1,60 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 331,10 [M+1].

Стадия 2:

7-(2,2-Дифторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**106b**)

7-(2,2-Дифторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **106a** (800 мг, 2,42 ммоль) растворяли в дихлорметане (6 мл) и при

перемешивании при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (543 мг, 3,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции к реакционной смеси для экстрагирования добавляли насыщенный бикарбонат натрия и дихлорметан и органический слой концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-(2,2-дифторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **106b** (белое твердое вещество, 740 мг, выход 88,23%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 347,10 [M+1].

Стадия 3:

4-((7-(2,2-Дифторэтил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид

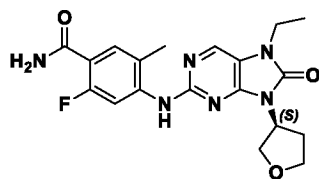
7-(2,2-Дифторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **106b** (200 мг, 0,58 ммоль), 4-амино-3-метилбензамид промежуточное соединение 2 (388 мг, 2,31 ммоль) и карбонат цезия (564 мг, 1,73 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 80°C и перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном. Органический слой концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 30:1) с последующей перекристаллизацией с получением указанного в заголовке соединения **108**, 4-((7-(2,2-дифторэтил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 65 мг, выход 24,99%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,64 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,84 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,54-6,22 (m, 1H), 4,51-4,41 (m, 1H), 4,37-4,25 (m, 2H), 3,98 (dd, 2H), 3,46-3,38 (m, 2H), 2,58-2,50 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,75-1,67 (m, 2H).

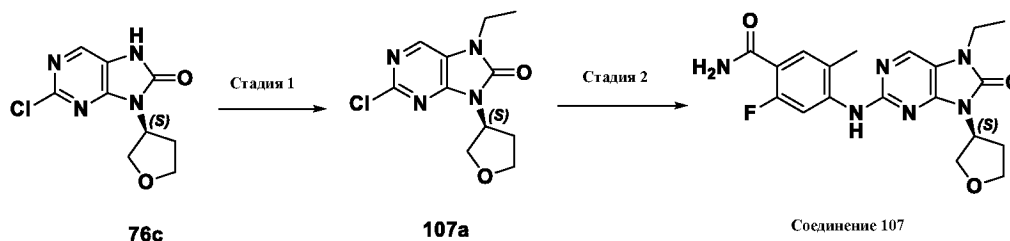
ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 451,20 [M+1].

Пример 107

(*S*)-4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 107**)



Соединение 107



Стадия 1:

(*S*)-2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**107a**)

(*S*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **76c** (2 г, 8,31 ммоль) растворяли в диметилформамиде (20 мл) и при 0°C добавляли карбонат цезия (2,71 г, 8,31 ммоль) и йодэтан (1,56 г, 9,97 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем реакционную смесь выливали в 60 мл воды и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения (*S*)-2-хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **107a** (белое твердое вещество, 1,1 г, выход 49,26%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,43 (s, 1H), 5,04-4,97 (m, 1H), 4,15-4,06 (m, 1H), 3,98 (t, 1H), 3,91-3,84 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 1H), 2,30-2,19 (m, 1H), 1,26 (s, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 269,10 [M+1].

Стадия 2:

(*S*)-4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 107**)

(*S*)-2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **107a** (500 мг, 1,86 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид, промежуточное соединение 2 (1,25 г, 7,44 ммоль), карбонат цезия (2,43 г, 7,44 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (253 мг, 0,28 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при

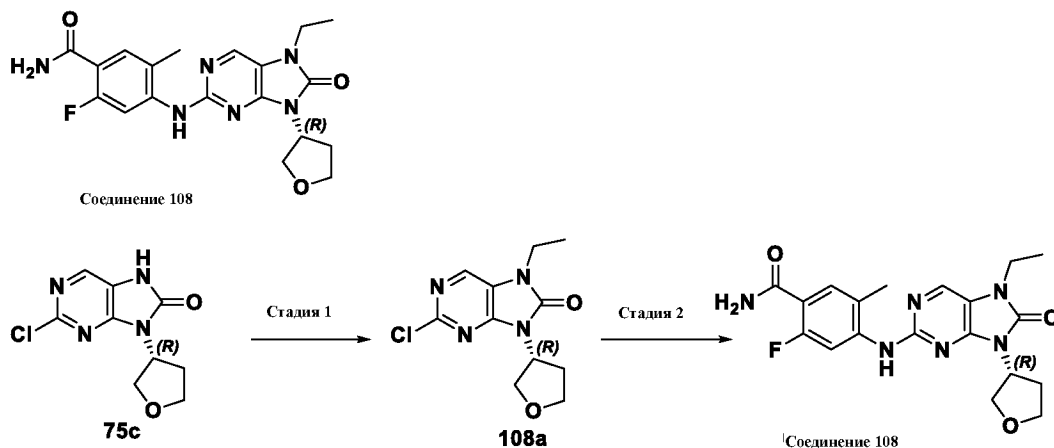
помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1), а затем при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 107**, (*S*)-2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 120 мг, выход 16,11%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,56 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,88 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,01-4,94 (m, 1H), 4,09 (q, 1H), 3,96 (t, 3H), 3,92-3,82 (m, 4H), 2,76-2,66 (m, 1H), 2,33-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,24 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

Пример 108

(*R*)-4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 108**)



Стадия 1:

(*R*)-2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**108a**)

(*R*)-2-Хлор-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **75c** (1,4 г, 5,82 ммоль) растворяли в диметилформамиде (20 мл) и при 0°C добавляли карбонат цезия (1,90 г, 5,82 ммоль) и йодэтан (998 мг, 6,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем реакционную смесь выливали в 60 мл воды и большие количества твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили с получением указанного в заголовке соединения (*R*)-2-хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **108a** (белое твердое вещество, 1,08 г, выход 69,09%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 269,10 [M+1].

Стадия 2:

(*R*)-4-((7-Этил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-

ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 108**)

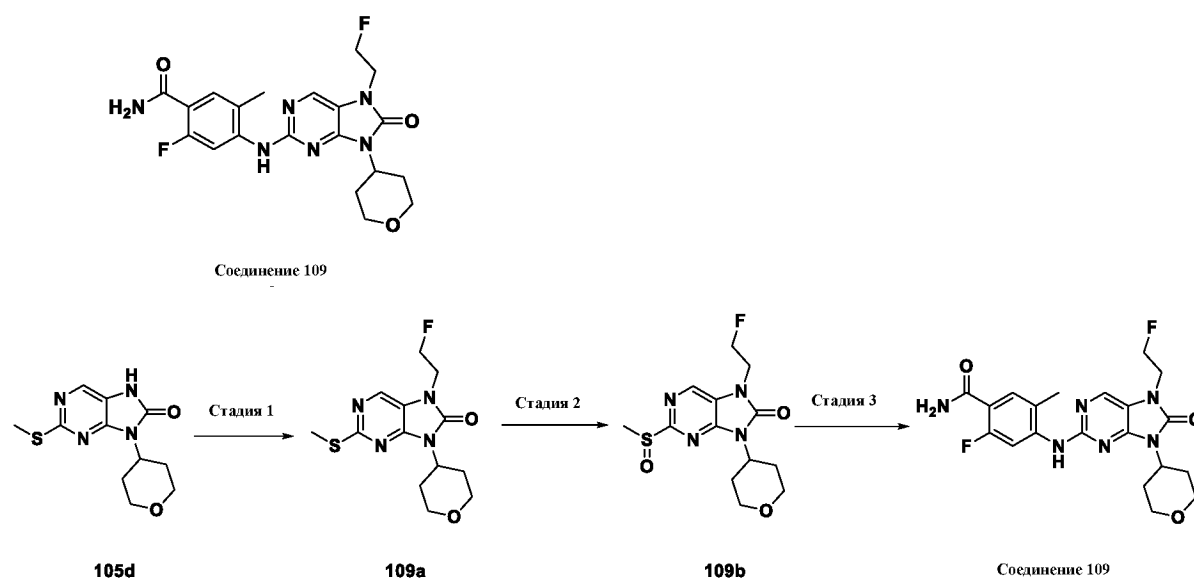
(*R*)-2-Хлор-7-этил-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **108a** (300 мг, 1,12 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид промежуточное соединение 2 (939 мг, 5,58 ммоль), карбонат цезия (1,09 г, 3,35 ммоль) и метансульфонато(2-дициклогексилфосфино-3,6-диметокси-2',4',6'-три-*изо*-пропил-1,1'-бифенил)(2'-амино-1,1'-бифенил-2-ил)палладий (II) (202 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (10 мл) с последующим продуванием азотом. Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 110°C в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали и остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 20/1), а затем при помощи предварительной ВЭЖХ с получением указанного в заголовке **соединения 108**, (*R*)-2-фтор-5-метил-4-((7-метил-8-оксо-9-(тетрагидрофуран-3-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое вещество, 100 мг, выход 22,37%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,03-4,97 (m, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,96 (t, 3H), 3,94-3,85 (m, 4H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,36-2,23 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 1,26 (t, 3H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 401,20 [M+1].

Пример 109

2-Фтор-4-((7-(фторметил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 109**)



Стадия 1:

7-(2-Фторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**109a**)

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **105d** (1,0 г, 3,75 ммоль), 1-фтор-2-йодэтан (0,71 г, 4,1 ммоль) и карбонат калия (1,5 г, 11,2 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу с последующим добавлением ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-(2-фторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **109a** (белое твердое вещество, 1,0 г, выход 85,47%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 313,10 [M+1].

Стадия 2:

7-(2-Фторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**109b**)

7-(2-Фторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **109a** (0,9 г, 2,88 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и растворяли в ДХМ (10 мл) и тремя партиями при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (0,5 г, 3,17 ммоль). После добавления реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-(2-фторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **109b** (белое твердое вещество, 0,8 г, выход 85,11%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 329,10 [M+1].

Стадия 3:

2-Фтор-4-((7-(фторметил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамид (**соединение 109**)

7-(2-Фторэтил)-2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **109b** (200 мг, 0,61 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид промежуточное соединение 2 (410 мг, 2,44 ммоль) и карбонат цезия (590 мг, 1,83 ммоль) добавляли в сухую реакционную пробирку с последующим добавлением ДМФА (3 мл).

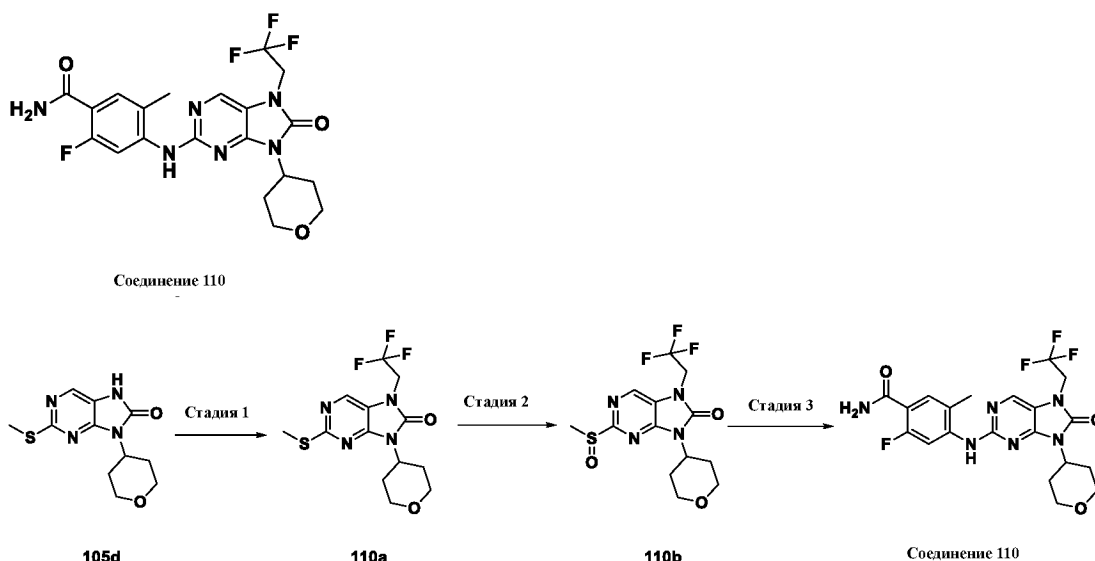
Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 ч. Добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/МеОН (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке **соединения 109**, 2-фтор-4-((7-(фторметил)-8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 21 мг, выход 7,98%).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,75-4,66 (m, 2H), 4,48-4,43 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 3,43 (t, 2H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,74-1,68 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 433,20 [$M+1$].

Пример 110

2-Фтор-5-метил-4-((8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 110**)



Стадия 1:

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**110a**)

2-(Метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **105d** (1,0 г, 3,75 ммоль), 2-йод-1,1,1-трифторэтан (444 мг, 4,5 ммоль) и карбонат цезия (3,67 г, 11,26 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу с последующим добавлением ДМФА (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции добавляли воду и органические вещества экстрагировали этилацетатом, и органические

фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 7-(2-фторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **110a** (бледно-желтое твердое вещество, 1,18 г, выход 90,22%).

¹H ЯМР (600 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,43 (s, 1H), 4,83 (q, 2H), 4,52-4,43 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,51-3,42 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,50-2,44 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 349,10 [M+1].

Стадия 2:

2-(Метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он (**110b**)

7-(2-Фторэтил)-2-(метилтио)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **110a** (1,17 г, 3,36 ммоль) добавляли в сухую реакционную колбу и растворяли в ДХМ (10 мл) и при комнатной температуре добавляли *мета*-хлорпероксибензойную кислоту (754 мг, 4,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции насыщенный бикарбонат натрия и дихлорметан добавляли к реакционной смеси для экстрагирования, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения 2-(метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-она **110b** (белое твердое вещество, 1 г, выход 81,72%).

ЖХ-МС *m/z* (ИРЭ) = 365,10 [M+1].

Стадия 3:

2-Фтор-5-метил-4-((8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамид (**соединение 110**)

2-(Метилсульфинил)-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-7,9-дигидро-8*H*-пурин-8-он **110b** (200 мг, 0,55 ммоль), 4-амино-2-фтор-5-метилбензамид промежуточное соединение 2 (369 мг, 2,20 ммоль) и карбонат цезия (537 мг, 1,65 ммоль) добавляли в сухую реакционную пробирку с последующим добавлением ДМФА (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 5 ч. Добавляли воду и органические вещества экстрагировали дихлорметаном, и органические фазы объединяли, сушили и концентрировали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/MeOH (об./об.) = 20:1) с получением указанного в заголовке **соединения 110**, 2-фтор-5-метил-4-((8-оксо-9-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)-7-(2,2,2-трифторэтил)-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)бензамида (белое твердое

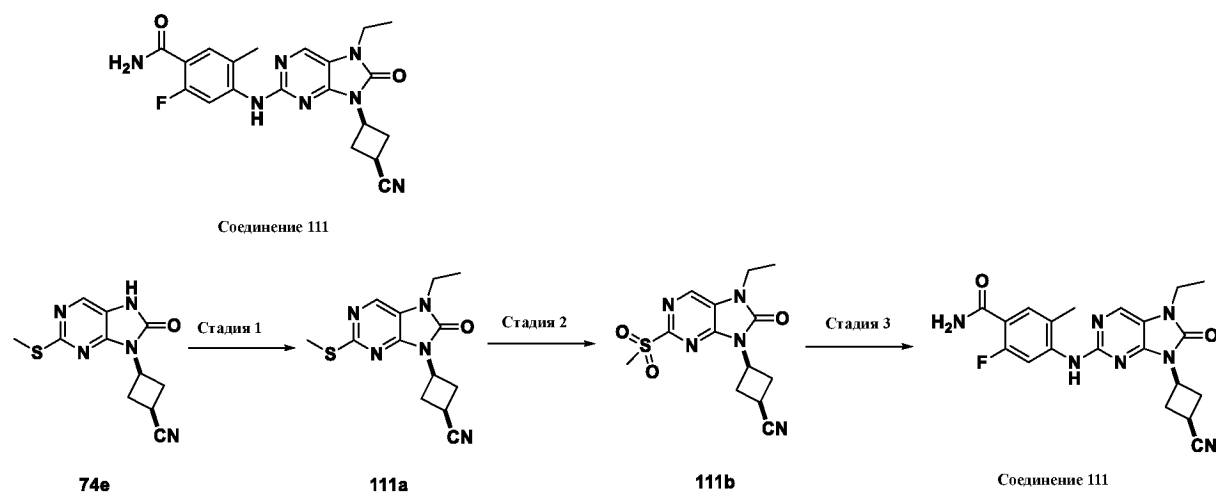
вещество, 45 мг, выход 17,5%).

^1H ЯМР (600 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 4,85-4,69 (m, 2H), 4,53-4,42 (m, 1H), 3,98 (dd, 2H), 3,46-3,40 (m, 2H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,76-1,68 (m, 2H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 469,20 $[M+1]$.

Пример 111

4-((9-*цис*-3-Цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7H-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 111**)



Стадия 1:

цис-3-(7-Этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**111a**)

цис-3-(2-(Метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **74e** (500 мг, 19,1 ммоль) растворяли в диметилформамиде (5 мл) и при 0°C добавляли йодэтан (3,0 г, 19,1 ммоль) и гидроксид натрия (1,53 г, 38,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции затем добавляли 50 мл воды и твердое вещество осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и сушили на ротаторном испарителе при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения *цис*-3-(7-этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9H-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрила **111a** (белое твердое вещество, 487 мг, выход 87,9%).

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 8,68 (s, 1H), 4,97-4,87 (m, 1H), 3,93 (q, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,91 (s, 3H), 2,77-2,69 (m, 2H), 1,27 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 290,10 $[M+1]$.

Стадия 2:

цис-3-(7-Этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил (**111b**)

цис-3-(7-Этил-2-(метилтио)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **111a** (487 мг, 1,66 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл) и добавляли 2 мл очищенной воды с последующим добавлением пероксимоносульфата калия (1,02 г, 1,66 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления метанола и затем добавляли 5 мл очищенной воды. Смесь трижды экстрагировали дихлорметаном (20 мл × 3) и органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали на роторном испарителе при пониженном давлении для удаления растворителя и посредством этого получали *цис*-3-(7-этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **111b** (бледно-желтое твердое вещество, 397 мг, выход 74,3%).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 322,10 [M+1].

Стадия 3:

4-((9-(*цис*-3-Цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамид (**соединение 111**)

цис-3-(7-Этил-2-(метилсульфонил)-8-оксо-7,8-дигидро-9*H*-пурин-9-ил)циклобутан-1-карбонитрил **111b** (200 мг, 0,62 ммоль) и 4-амино-3-метил-2-фторбензамид, **промежуточное соединение 2** (538 мг, 3,20 ммоль), растворяли в 3 мл *N,N*-диметилформамида с последующим продуванием азотом и добавлением *трет*-бутоксид калия (143 мг, 1,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакцию контролировали при помощи ТСХ. После завершения реакции реакционную смесь выливали в 30 мл очищенной воды и большие количества желтого твердого вещества осаждали. Твердое вещество собирали путем фильтрования и очищали при помощи колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан/метанол (об./об.) = 35/1) с получением указанного в заголовке **соединения 111**, 4-((9-(*цис*-3-цианоциклобутил)-7-этил-8-оксо-8,9-дигидро-7*H*-пурин-2-ил)амино)-2-фтор-5-метилбензамида (белое твердое вещество, 25 мг, выход 10,0%).

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,63 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,88 (d 1H), 7,58-7,56 (m, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 5,14-5,09 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,64-3,59 (m, 1H), 3,26-3,16 (m, 2H), 2,75-2,68 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,22 (t, 3H).

ЖХ-МС m/z (ИРЭ) = 410,20 [M+1].

Биологические эксперименты

1. Анализ ингибирования DNA-ПК киназы

Ингибирующую активность соединений в отношении DNA-ПК киназы измеряли путем использования набора для анализа DNA-ПК киназы (приобретенного в Promega, кат.#: V4107, № партии: 0000366495). Результаты количественно оценивали путем хемилюминисценции, и подробный экспериментальный протокол был следующим:

1. Стандартную кривую флуоресценции ADP (аденозиндифосфат) в диапазоне концентраций строили на графике в соответствии с инструкциями к набору;

2. 5 мкл реакционных систем готовили в 384-луночном белом планшете, и в каждую лунку добавляли 1 мкл соединения (каждого в градиенте концентраций: 1 мкМ, 200 нМ, 40 нМ, 8 нМ, 1,6 нМ, 0,32 нМ, 0,064 нМ, 0,013 нМ), 20 единиц DNA-ПК киназы, 0,2 мкг/мкл субстрата, 10 мкг/мкл ДНК, 50 мкМ АТФ (аденозинтрифосфата) и 1% ДМСО;

3. Смеси тщательно перемешивали, центрифугировали (1000 об./мин, 30 с) и инкубировали при 37°C в течение 60 мин;

4. Для остановки реакции добавляли 5 мкл реактива ADP-Glo™, который затем тщательно перемешивали, центрифугировали (1000 об./мин, 30 с) и инкубировали при комнатной температуре в течение 40 мин;

5. Добавляли 10 мкл реактива для обнаружения киназы, и смесь тщательно перемешивали путем встряхивания, центрифугировали (1000 об./мин, 30 с) и инкубировали при комнатной температуре в течение 30 мин;

6. Величину флуоресценции измеряли путем использования микропланшетного ридера (Thermo fisher, Varioskan LUX). IC₅₀ рассчитывали с использованием GraphPad Prism 8, и результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1. Ингибирующая активность соединений по настоящему изобретению в отношении DNA-ПК киназы

Соединение №	IC ₅₀ (нМ)
1	10,10
2	0,08
3	18,58
4	8,30

5	0,78
6	0,78
7	5,47
8	11,70
9	0,47
11	25,03
15	5,28
17	28,66
18	2,10
21	53,00
22	1,36
24	0,56
25	3,44
26	7,60
27	4,36
29	3,90
30	66,60
31	31,00
36	17,95
37	11,88
38	0,47
39	5,70
40	39,2
41	13,42
42	2,05
43	9,80
44	1,10
45	13,53
46	0,99
47	3,69
48	1,96
50	12,72

51	34,09
53	0,32
54	8,07
55	14,76
56	14,33
57	3,98
59	12,12
60	29,74
62	4,17
63	50,47
64	3,34
67	2,96
68	0,01
69	1,25
70	4,14
71	2,17
72	0,05
73	1,34
75	5,69
76	1,96
77	4,67
78	0,038
79	1,86
80	11,15
81	47,12
82	24,5
83	0,43
84	0,24
85	1,10
86	0,44
88	2,85
89	3,83

90	10,82
91	2,44
92	0,02
93	0,75
94	7,20
95	0,60
96	3,89
97	0,68
98	4,01
99	2,13
100	2,20
101	9,60
105	5,54
106	6,75
107	10,11
109	5,54
103 (Пример для сравнения)	100,40

Результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошим ингибирующим действием в отношении DNA-ПК киназы.

2. Метаболическая стабильность в микросомах печени

1.1 Экспериментальные материалы

Микросомы печени (приобретенные в Reed Liver Disease Research (Shanghai) Co., Ltd., продукт: микросомы печени человека (NJT)); NADPH (никотинамидадениндинуклеотидфосфат в восстановленной форме) (приобретенный в Roche, Lot: 40939); UDPGA (уридиндифосфатглюкуроновая кислота); соединения в соответствии с настоящим изобретением (тестируемые вещества).

1.2 Экспериментальная процедура

(1) Готовили смешанный рабочий раствор тестостерона (0,5 мкМ) и 7-гидроксикумарина (0,5 мкМ).

(2) Готовили смешанный раствор NADPH (1 мМ) и UDPGA (1 мМ) и предварительно нагревали при 37°C в шейкере с водяной баней перед применением.

(3) Микросомы печени размораживали и разбавляли буфером.

(4) Препарат тестируемого вещества (0,5 мкМ) и раствор микросом печени (0,5

мг/мл) добавляли в каждую лунку планшета для инкубирования.

(5) Определяли три экспериментальные группы и добавляли образцы. Тестируемая группа: тестируемое вещество инкубировали с микросомами печени в течение 0 мин, 30 мин, 60 мин и 120 мин в присутствии кофермента NADPH и UDPGA; Положительная контрольная группа: тестостерон (0,5 мкМ) и 7-гидроксикумарин (0,5 мкМ) инкубировали с микросомами в течение 0 мин и 120 мин в присутствии кофермента NADPH и UDPGA; Отрицательная контрольная группа: тестируемое вещество инкубировали с микросомами в течение 0 и 120 мин без кофермента.

(6) Все образцы инкубировали при 37°C и предварительно охлажденный метанол добавляли в каждый момент прекращения реакции (0, 15, 30, 45, 60 мин, 120 мин) для остановки реакции, и регистрировали время.

(7) Все образцы тщательно перемешивали и центрифугировали при 4000 об./мин в течение 10 мин. Супернатант отбирали и измеряли при помощи ЖХ-МС/МС в отношении количества тестируемого вещества, оставшегося в образцах. Анализ данных осуществляли следующим образом:

$T_{1/2}=0,693/k$, $Cl_{int} = (0,693/T_{1/2}) \times (1/ (\text{микросомальный белок}) \times \text{факторы масштабирования})$,

Примечание: k представляет собой наклон логарифма оставшихся количеств **соединений** в зависимости от времени. Результаты представлены в Таблице 2.

Таблица 2. Стабильность соединений по настоящему изобретению в микросомах печени человека

Соединения	$T_{1/2}$ (мин)
Соединение 2	>120
Соединение 5	>120
Соединение 8	>120
Соединение 9	>120
Соединение 18	>120
Соединение 24	>120
Соединение 25	>120
Соединение 26	>120
Соединение 27	>120
Соединение 29	>120

Соединение 38	>120
Соединение 39	>120
Соединение 42	>120
Соединение 44	>120
Соединение 48	>120
Соединение 53	>120
Соединение 54	>120
Соединение 57	>120
Соединение 69	>120
Соединение 72	>120
Соединение 73	>120
Соединение 75	>120
Соединение 76	>120
Соединение 77	>120
Соединение 79	>120
Соединение 80	>120
Соединение 81	>120
Соединение 82	>120
Соединение 83	>120
Соединение 85	>120
Соединение 92-1	>120
Соединение 92-2	>120
Соединение 93	>120

Результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошей стабильностью в микросомах печени человека.

3. Фармакокинетический анализ

3.1 Экспериментальные материалы

Мышей ICR приобретали в Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

3.2 Экспериментальная процедура

(1) Готовили здоровых самцов мышей ICR (18-22 г) по 18 мышей на каждое соединение. Мышей разделяли на 2 группы (группу с в.в. введением и группу с п.о. введением) по 9 мышей на группу. У 3 мышей осуществляли забор крови в каждый

момент времени.

(2) После того, как животных держали без корма в течение ночи (со свободным доступом к воде), соединение в соответствии с настоящим изобретением растворяли (или суспендировали) в растворителе, состоящем из 5% ДМСО в и 95% 30%-го НР-β-CD (2-гидроксипропил-β-циклодекстрин) (об.:об.) вводили соответственно через хвостовую вену (в.в., 1 мг/кг) или внутривенно (п.о., 10 мг/кг).

(3) Для в.в. группы 0,1 мл крови отбирали из подчелюстной вены через 5 мин, 15 мин, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения, соответственно, добавляли EDTA (этилендиаминтетрауксусную кислоту)-K2 в качестве антикоагулянта и центрифугировали при 4°C в течение 5 мин с получением плазмы крови, которую хранили при -20°C до тестирования.

(4) Для п.о. группы 0,1 мл крови отбирали из подчелюстной вены перед введением и через 15 мин, 0,5 ч, 1 ч, 2 ч, 4 ч, 6 ч, 8 ч, 12 ч и 24 ч после введения и обрабатывали тем же самым образом, как для внутривенной группы.

(5) Концентрацию соединений в соответствии с настоящим изобретением в плазме крови измеряли при помощи ЖХ/МС/МС.

(6) Расчет и откладывание на графике осуществляли с использованием Analyst 1.6 от AB Sciex и результаты представлены в таблице 3.

Таблица 3. Фармакокинетические результаты для соединений по настоящему изобретению

Соединения	Путь введения	AUC (ч*нг/мл)	C _{max} (нг/мл)	T _{1/2} (ч)	F%
Соединение 2	в.в.	265	-	0,87	38,2
	п.о.	1044	449	1,84	
Соединение 5	в.в.	234	-	0,333	99,4
	п.о.	2266	835	3,21	
Соединение 6	в.в.	82,4	-	0,299	179
	п.о.	1482	1220	0,964	
Соединение 9	в.в.	323	-	0,41	51,4
	п.о.	1659	1487	1,34	
Соединение 18	в.в.	171	-	0,771	78,4
	п.о.	1362	312	3,06	

Соединение 24	В.В.	466	-	0,95	135
	П.О.	6276	2500	3,73	
Соединение 26	В.В.	639	-	1,52	110
	П.О.	7104	2733	2,99	
Соединение 27	В.В.	679	-	1,48	213
	П.О.	14582	5450	2,17	
Соединение 29	В.В.	609	-	0,46	42,1
	П.О.	2562	1820	1,22	
Соединение 38	В.В.	269	-	0,341	47,7
	П.О.	1308	2203	1,02	
Соединение 41	В.В.	357	-	0,55	42,3
	П.О.	1505	2713	4,88	
Соединение 42	В.В.	230	-	1,41	70
	П.О.	1499	858	1,73	
Соединение 54	В.В.	840	-	5,22	63,9
	П.О.	5369	2057	3,21	
Соединение 62	В.В.	1191	-	1,69	44,8
	П.О.	4717	1853	3,01	
Соединение 72	В.В.	1698	-	2,92	166
	П.О.	28250	4680	2,58	
Соединение 73	В.В.	239	-	1,24	56
	П.О.	1274	484	2,50	
Соединение 75	В.В.	109	-	0,31	69,2
	П.О.	756	984	2,10	
Соединение 76	В.В.	120	-	0,30	104
	П.О.	1365	1571	0,93	
Соединение 77	В.В.	545	-	1,55	108
	П.О.	5971	1747	3,24	
Соединение 78	В.В.	216	-	1,17	65,2
	П.О.	1204	446	3,5	
Соединение 79	В.В.	482	-	0,63	100
	П.О.	4443	2487	2,15	

Соединение 80	В.В.	6299	-	3,12	33,6
	п.о.	21207	3570	2,16	

Результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению обладают хорошими фармакокинетическими свойствами.

4. Анализ активности ТТК киназы

4.1 Экспериментальные материалы

ТТК киназу приобретали в Invitrogen, кат. #: PV3792.

4.2 Экспериментальная процедура

(1) 1×Буфер готовили путем разбавления 5×буфера до 1×буфера с использованием ddH₂O, и добавления 0,05 mM DTT (дитиотреитола).

(2) Соединения в соответствии с настоящим изобретением готовили в исходной концентрации 1000 нМ и разбавляли 1:3 с получением 10 серийных разбавлений.

(3) Разбавленные соединения в соответствии с настоящим изобретением добавляли в 384-луночный планшет (приобретенный в Greiner, продукт № 784075) при помощи распыляющей станции Echo 550, и центрифугировали при 1000 g в течение 1 мин.

(3) 2× Раствор фермента ТТК готовили с использованием 1×буфера. Затем в каждую лунку добавляли по 2,5 мкл 2× раствора фермента, центрифугировали при 1000 g в течение 30 с и оставляли при комнатной температуре в течение 10 мин.

(4) Готовили 2× смесь субстрат МВР/АТР с использованием 1× буфера. Затем в каждую лунку добавляли по 2,5 мкл 2× смеси субстрат МВР/АТР, центрифугировали при 1000 g в течение 30 с и оставляли при комнатной температуре в течение 1 ч.

(5) В каждую лунку добавляли по 5 мкл ADP-Glo и оставляли при комнатной температуре в течение 40 мин.

(6) В каждую лунку добавляли по 10 мкл реактива для обнаружения и оставляли при комнатной температуре в течение 40 мин.

(7) Результаты регистрировали с использованием микропланшетного ридера Envision 2104, и строили кривые и осуществляли расчет IC₅₀ при помощи GraphPad Prism 8. Результаты представлены в таблице 4.

Таблица 4. Ингибирующая ТТК киназу активность соединений по настоящему изобретению

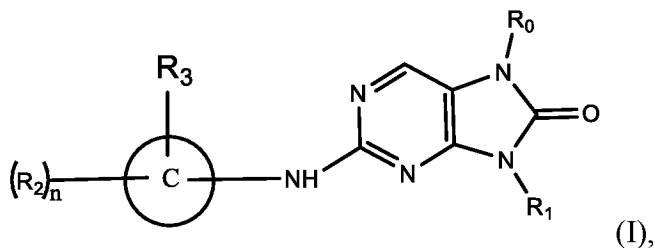
Соединение №	IC ₅₀ (нМ)
Соединение 2	275,2
Соединение 5	1722
Соединение 9	10000
Соединение 18	386,6
Соединение 24	4219
Соединение 27	427,9

Результаты демонстрируют то, что соединения по настоящему изобретению не обладают значительным ингибирующим действием в отношении ТТК киназы, но обладают высокой избирательностью в отношении DNA-РК киназы.

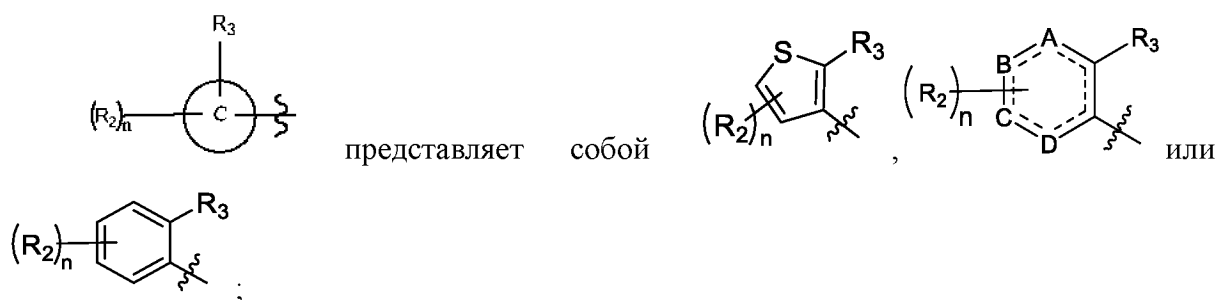
Некоторые конкретные воплощения подробно описаны в описании настоящего изобретения. Специалисту в данной области техники должно быть понятно, что эти воплощения приведены в качестве примера и их не следует рассматривать, как ограничивающие настоящее изобретение. Специалистами в данной области техники могут быть осуществлены различные улучшения и модификации настоящего изобретения без отступления от принципов настоящего изобретения, и все технические решения, достигнутые путем таких улучшений и модификаций, оказываются в объеме формулы настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Соединение общей формулы (I) или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



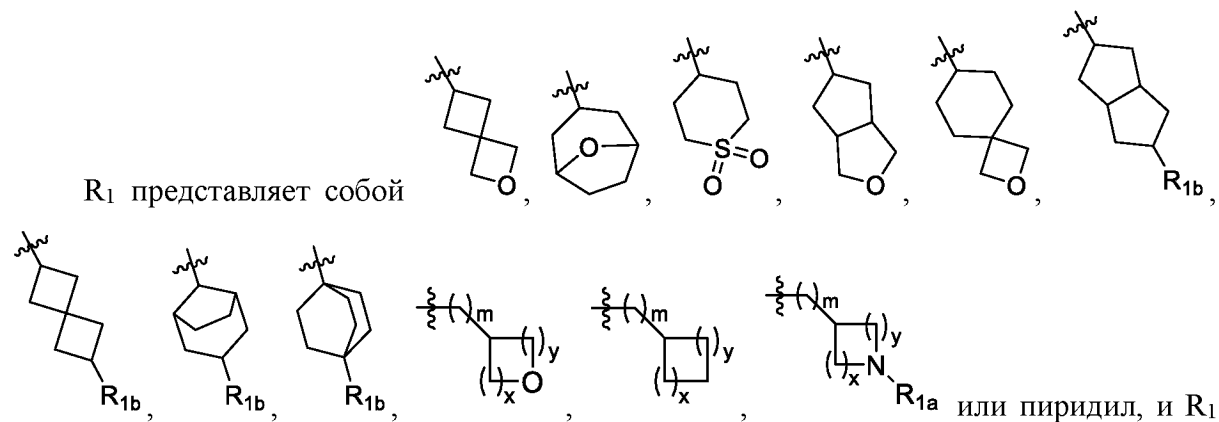
где



== представляет собой одинарную связь или двойную связь;

каждый из A, B, C и D в независимо представляет собой C или N и по меньшей мере один из A, B, C и D представляет собой N;

R₀ представляет собой H, C₁-алкил или циклопропил, где указанный C₁-алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия (D);



возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксигруппы, C₁-алкила и C₁-алкокси;

R_{1a} представляет собой H или C_{1-6} алкил;

R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксилом C_{1-6} алкил;

R_2 представляет собой H, циано, =O, карбоксил, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкил, галоген, $-S(=O)_2R_{2a}$ или $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил; где указанный C_{1-6} алкил, указанный $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил или указанный C_{1-6} алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D, галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую 1, 2 или 3 гетероатома, выбранные из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, OH и галогена;

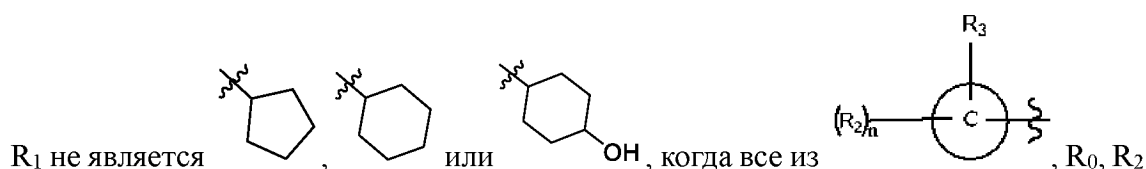
R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m равен 0 или 1;

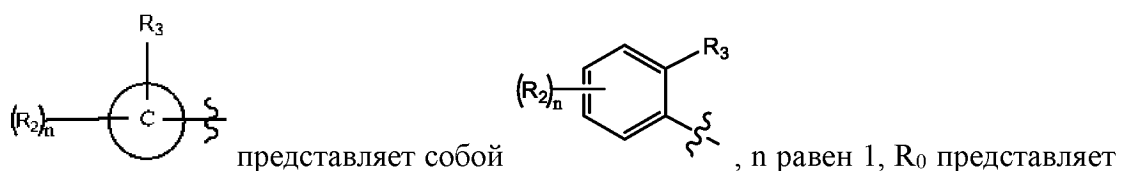
n равен 0, 1 или 2; и

каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3;

при условии, что



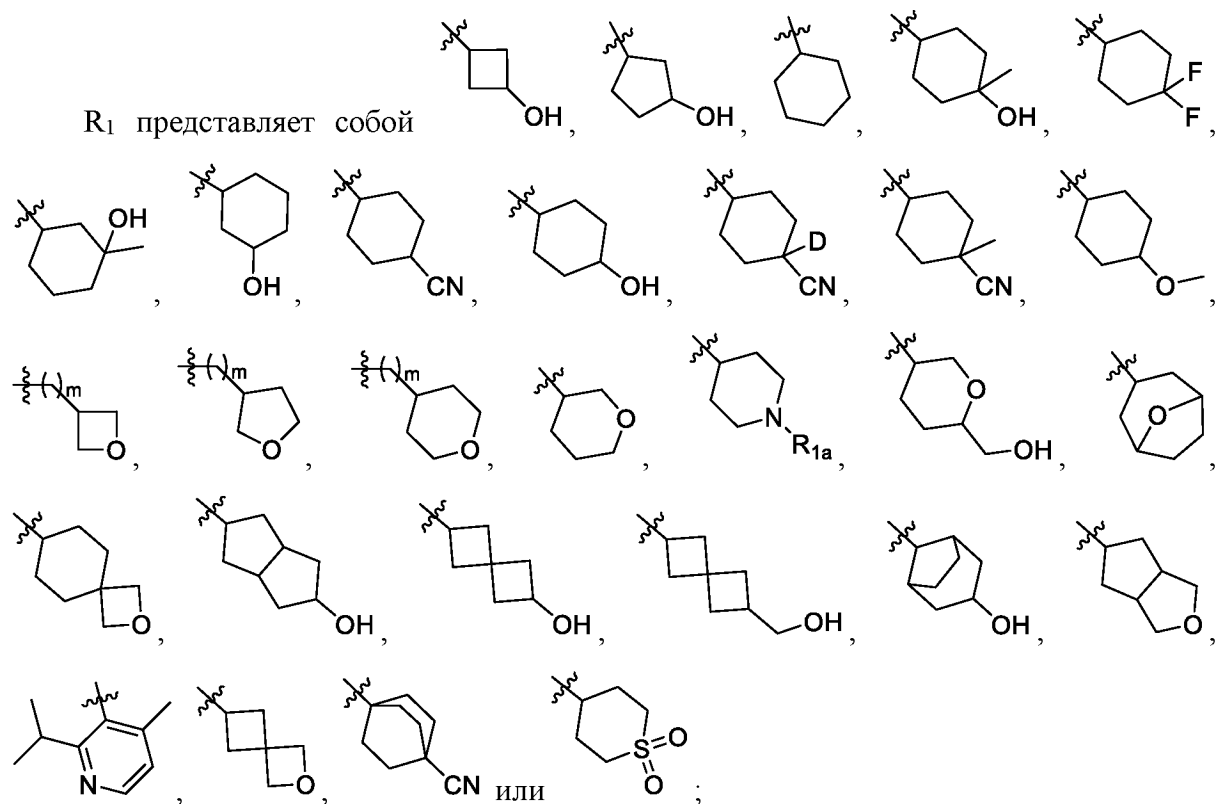
и R_3 удовлетворяют следующему условию:



соединение по п. 1 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где

2. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство,

фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где



R_{1a} представляет собой H или C_{1-6} -алкил;

R_2 представляет собой H, циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} -алкокси, галоген, $-S(=O)_2R_{2a}$ или $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил; где указанный $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкил или указанный C_{1-6} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} -алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

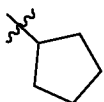
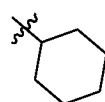
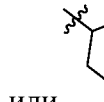
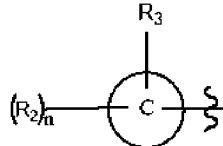
альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

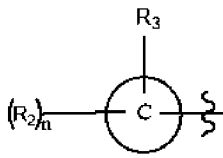
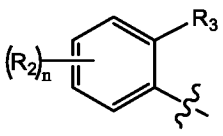
R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} -алкил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m равен 0 или 1; и

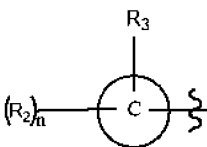
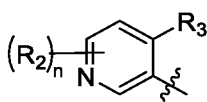
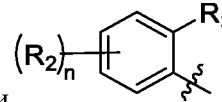
n равен 0, 1 или 2;

при условии, что

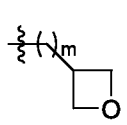
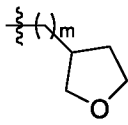
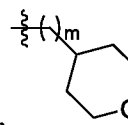
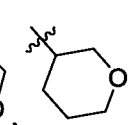
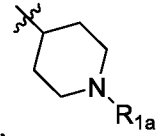
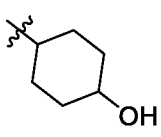
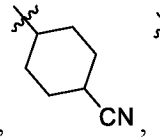
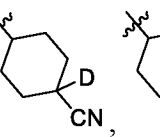
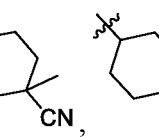
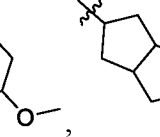
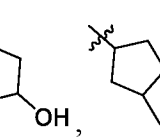
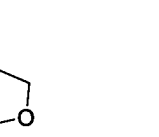
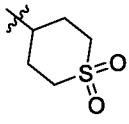
R_1 не является ,  или , когда все из , R_0 , R_2 и R_3 удовлетворяют следующему условию:

 представляет собой , n равен 1, R_0 представляет собой H или метил, R_2 представляет собой метокси или $-S(=O)_2Me$ и R_3 представляет собой метил.

3. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где

 представляет собой  или ;

R_0 представляет собой H, C_{1-4} алкил или циклопропил, где указанный C_{1-4} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и D;

R_1 представляет собой , , , , , , , , , , ,  или .

R_{1a} представляет собой H, C_{1-6} алкил или $-C(=O)C_{1-6}$ алкил;

R_2 представляет собой H, циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галоген, $-S(=O)_2R_{2a}$ или $-C(=O)OC_{1-6}$ алкил; где указанный $-C(=O)O$ алкил или указанный C_{1-6} алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более

чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

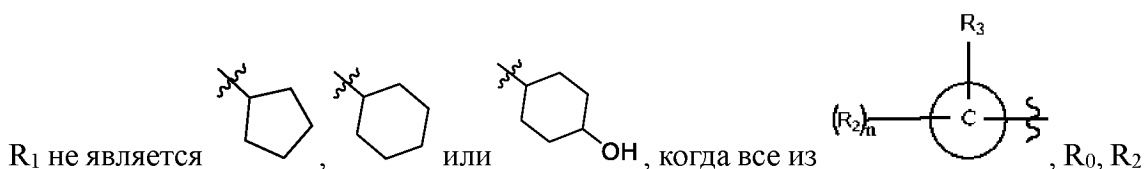
альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} алкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

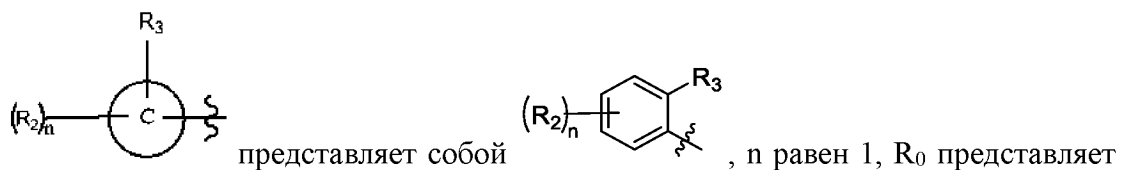
m равен 0 или 1; и

n равен 0, 1 или 2;

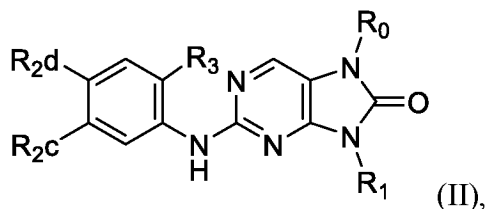
при условии, что



и R_3 удовлетворяют следующему условию:

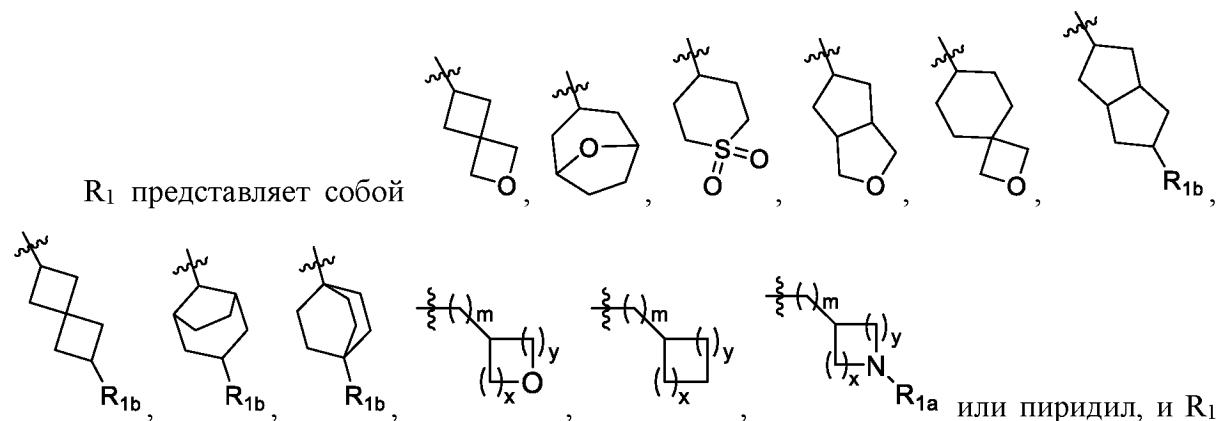


4. Соединение по п. 1 или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где указанное соединение представляет собой соединение общей формулы (II):



где

R_0 представляет собой H, C_{1-6} алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксид, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

R_{1a} представляет собой H или C₁₋₆алкил;

R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксидом C₁₋₆алкил;

R_{2c} представляет собой H, циано, галоген или C₁₋₆алкокси;

R_{2d} представляет собой H, циано, карбоксил, -C(=O)NR_{2a}R_{2b}, C₁₋₆алкил, галоген, -S(=O)₂R_{2a} или -C(=O)OC₁₋₆алкил; где указанный C₁₋₆алкил или указанный -C(=O)OC₁₋₆алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C₁₋₆алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D, галогена, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила, OH и галогена;

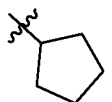
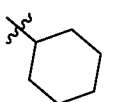
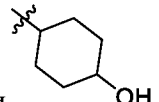
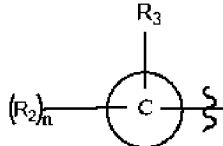
R₃ представляет собой галоген или C₁₋₆алкил, где указанный C₁₋₆алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

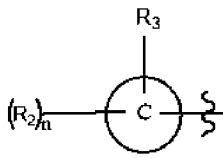
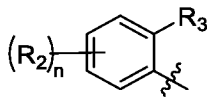
m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

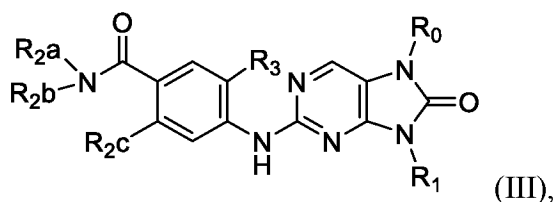
каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3;

при условии, что

R_1 не является ,  или , когда все из , R_0 , R_2 и R_3 удовлетворяют следующему условию:

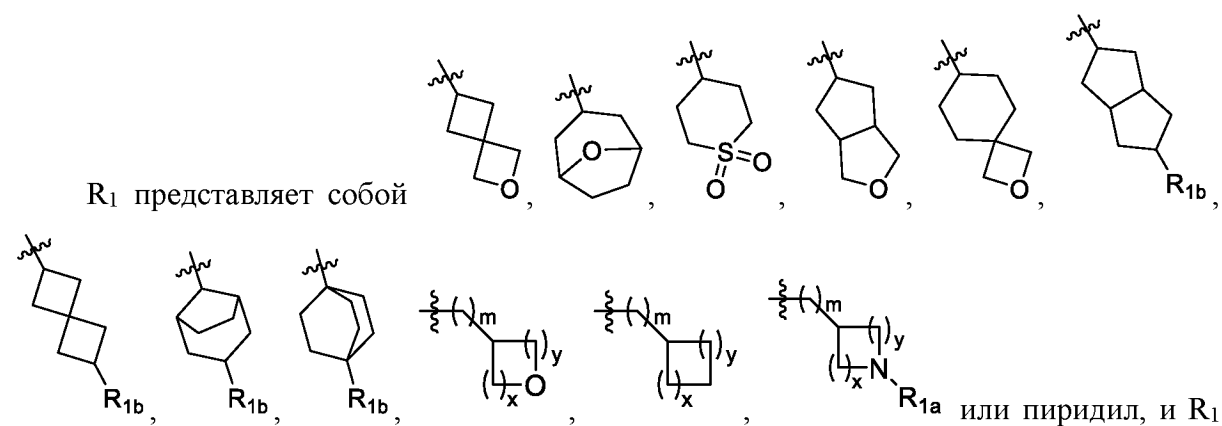
 выбран из , n равен 1, R_0 представляет собой H или метил, R_2 представляет собой метокси или $-S(=O)_2Me$ и R_3 представляет собой метил.

5. Соединение по п. 4 или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где указанное соединение представляет собой соединение общей формулы (III):



где

R_0 представляет собой H, C_{1-6} алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксигруппы, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксил C_{1-6} алкил;

каждый из R_{2a} и R_{2b} независимо представляет собой H, C_{1-6} алкил или 3-5-членный циклоалкил, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из D и галогена;

альтернативно, R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют 5-6-членную гетероциклическую группу, содержащую от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная 5-6-членная гетероциклическая группа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C_{1-6} -алкила, OH и галогена;

R_{2c} представляет собой H, циано, галоген или C_{1-6} -алкокси, где указанный C_{1-6} -алкокси возможно замещен одним или более чем одним D;

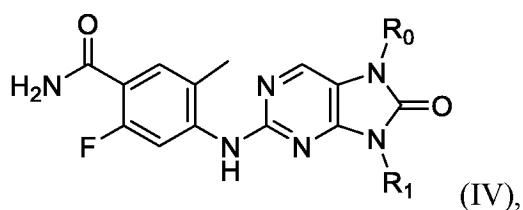
R_3 представляет собой галоген или C_{1-6} -алкил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m равен 0 или 1;

n равен 0, 1 или 2; и

каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3.

6. Соединение общей формулы (IV) или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



где

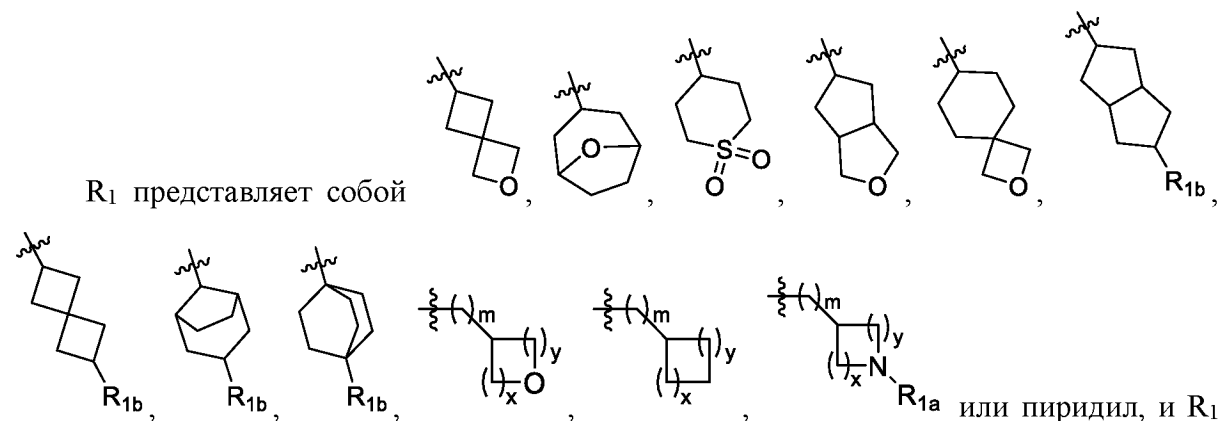
R_0 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} -алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия; и

R_1 представляет собой $-(CH)_m$ - 4-7-членный карбоцикл, $-(CH)_m$ - 4-7-членный гетероцикл, $-(CH)_m$ - 8-12-членное связанное мостиковой связью кольцо или $-(CH)_m$ - 7-12 членную спирогруппу, где указанный $-(CH)_m$ - 4-7-членный карбоцикл, указанный $-(CH)_m$ - 4-7-членный гетероцикл, указанное $-(CH)_m$ - 8-12-членное связанное мостиковой связью кольцо или указанная $-(CH)_m$ - 7-12 членная спирогруппа возможно дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из гидрокси, циано, галогена, =O, C_{1-6} -алкила, C_{1-6} -алкокси и замещенного гидроксильной группой C_{1-6} -алкила.

7. Соединение по п. 6 или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где

R_0 представляет собой H, C_{1-6} -алкил или циклопропил, где указанный C_{1-6} -алкил

возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



возможно дополнительно замещен одним или двумя заместителями, выбранными из D, галогена, циано, гидроксигруппы, C₁₋₆алкила и C₁₋₆алкокси;

R_{1a} представляет собой Н или С₁₋₆алкил;

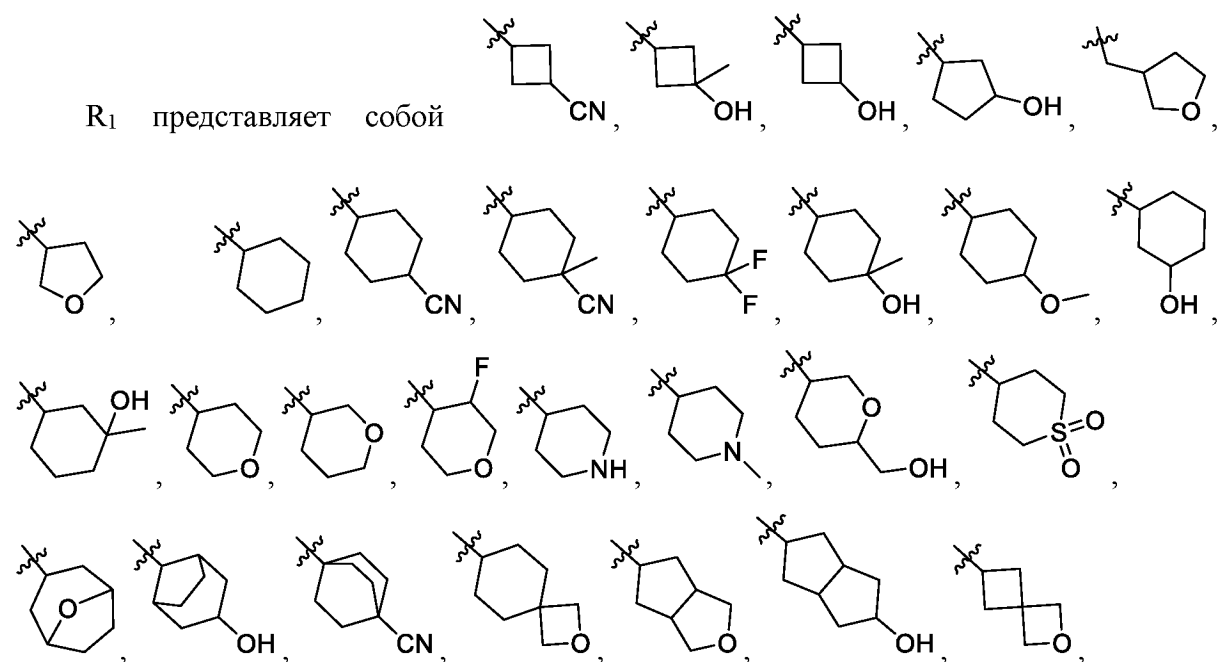
R_{1b} представляет собой H, OH, циано или замещенный гидроксилом C₁₋₆-алкил;

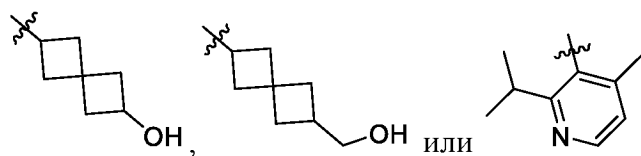
m равен 0 или 1; и

каждый из x и y независимо равен 1, 2 или 3.

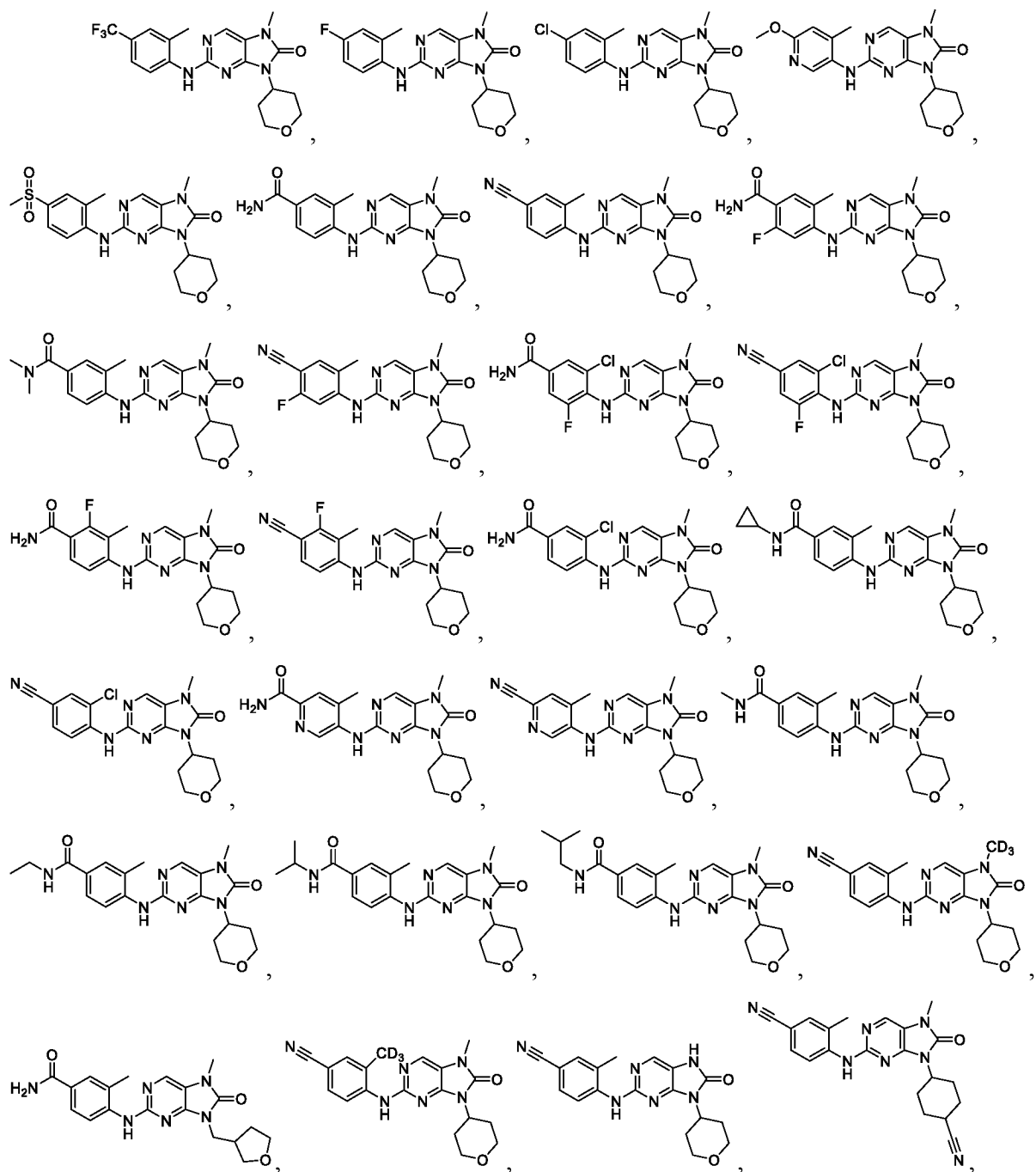
8. Соединение по п. 7 или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где

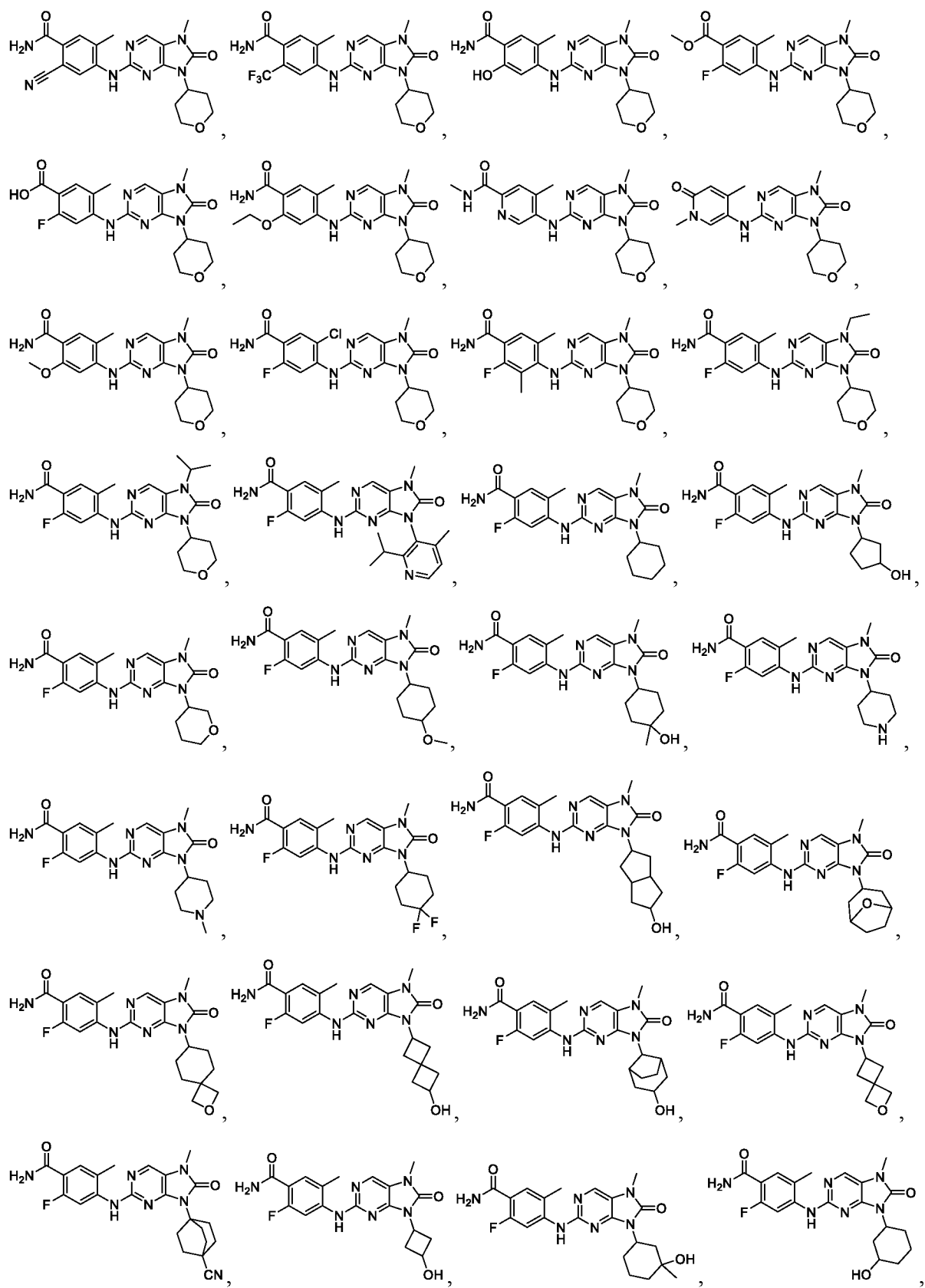
R₀ представляет собой C₁₋₄ алкил, где указанный C₁₋₄ алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия; и

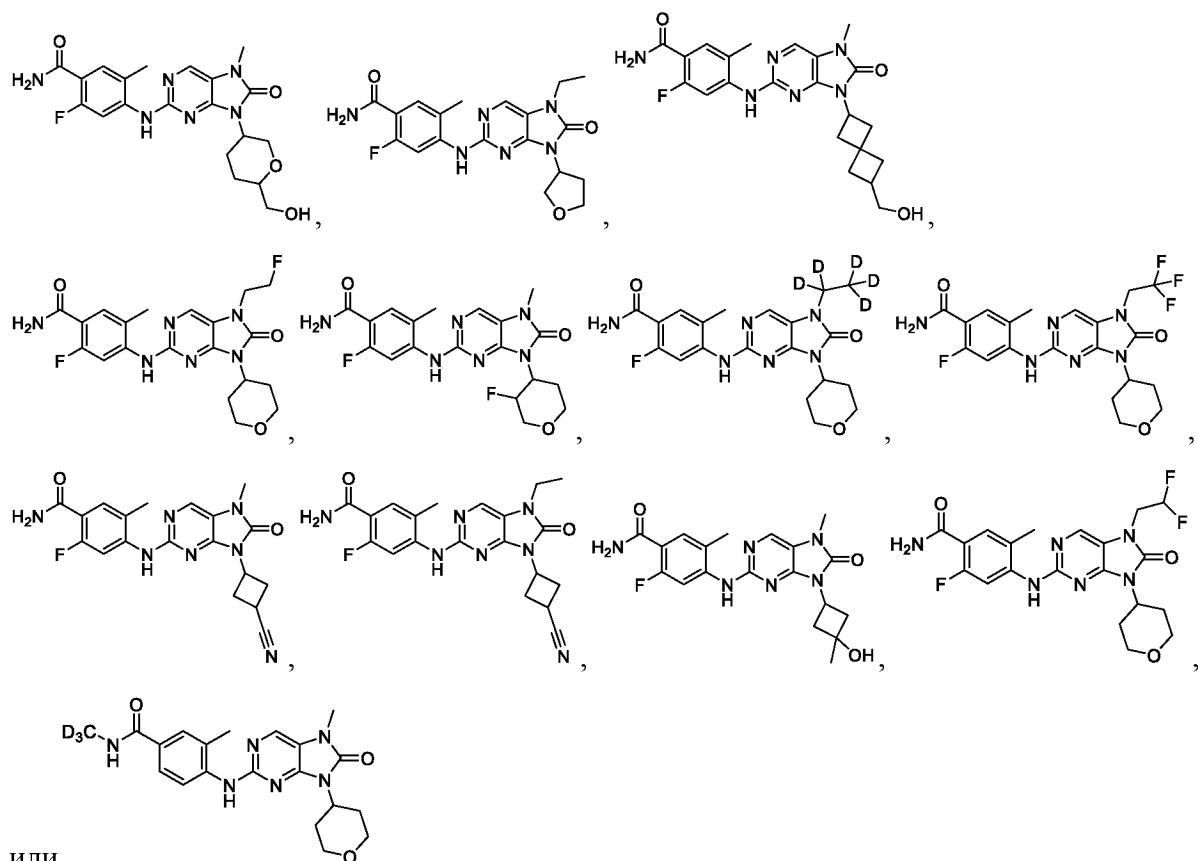




9. Соединение по любому из пп. 1-8 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где указанное соединение представляет собой:





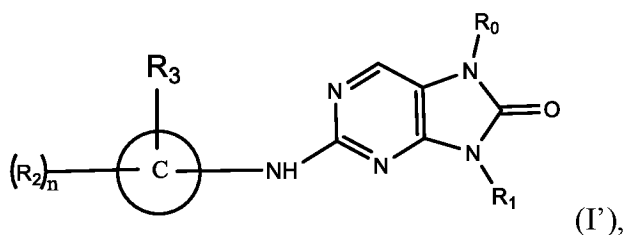


10. Фармацевтическая композиция, содержащая:

- (1) соединение по любому из пп. 1-9 или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл либо пролекарство,
- (2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент; и
- (3) фармацевтически приемлемые носитель и/или эксципиент.

11. Применение соединения по любому из пп. 1-9 или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла либо пролекарства или фармацевтической композиции по п. 10 в изготовлении лекарственного средства для лечения рака; где лекарственное средство для лечения рака предпочтительно представляет собой ингибитор DNA-PK.

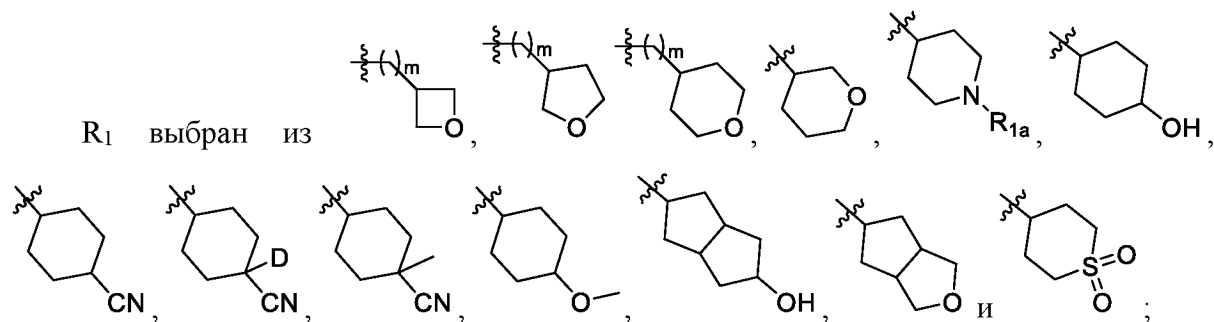
12. Соединение общей формулы (I') или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



где

C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N;

R₀ выбран из H, C₁₋₆-алкила и циклопропила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_{1a} выбран из H, C₁₋₆-алкила и $-C(=O)C_{1-6}$ -алкила;

R₂ выбран из циано, карбоксила, $-NR_{2a}R_{2b}$, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C₁₋₆-алкокси, C₁₋₆-алкила, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ -алкила; где указанный алкил или алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C₁₋₆-алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C₁₋₆-алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D, галогена, C₁₋₆-алкила и C₁₋₆-алкокси;

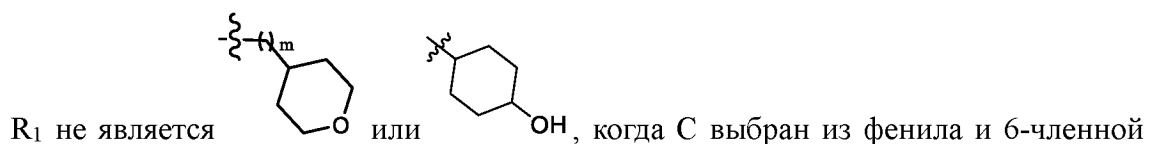
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C₁₋₆-алкила, OH и галогена;

R₃ выбран из галогена и C₁₋₆-алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

выбран из 0 и 1; и

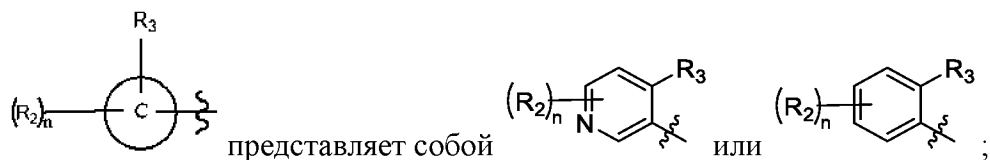
n выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что

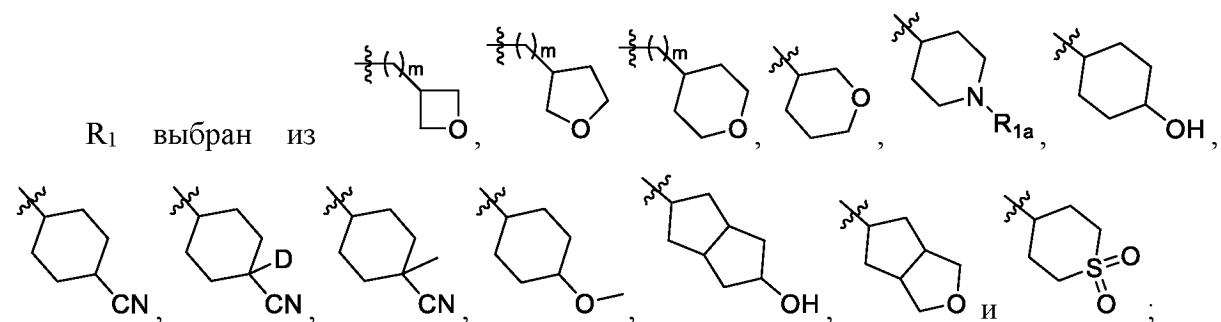


моноциклической гетероциклической группы и R_0 представляет собой H.

13. Соединение по п. 12 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где



R_0 выбран из H, C_{1-4} алкила и циклопропила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_{1a} выбран из H, C_{1-6} алкила и $-C(=O)C_{1-6}$ алкила;

R_2 выбран из циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; где указанный алкил или указанный алкокси возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C_{1-6} алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил может быть дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH, D и галогена;

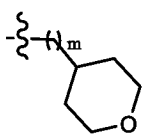
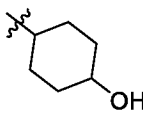
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

R_3 выбран из галогена или C_{1-6} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

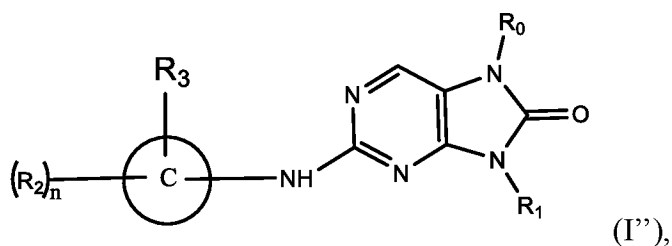
m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 0, 1 и 2;

при условии, что

R_1 не является  или , когда C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы и R_0 представляет собой H .

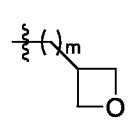
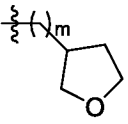
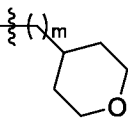
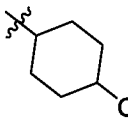
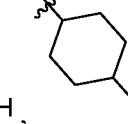
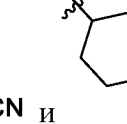
14. Соединение общей формулы (I'') или его стереоизомер, сольват, пролекарство, метаболит, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл,



где

C выбран из фенила и 6-членной моноциклической гетероциклической группы, где указанная гетероциклическая группа может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N ;

R_0 выбран из H и C_{1-6} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_1 выбран из , , , ,  и .

R_2 выбран из циано, карбоксила, $-NR_{2a}R_{2b}$, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, C_{1-6} алкила, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; где указанный алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H , C_{1-6} алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH , галогена, C_{1-6} алкила и C_{1-6} алкокси;

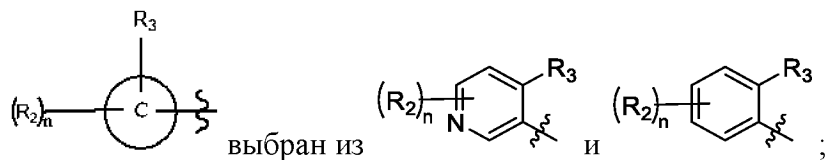
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 5-6-членную гетероциклическую группу, которая может содержать от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N , O и S , где указанная гетероциклическая группа может быть дополнительно замещена одним или более чем одним заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила и галогена;

R_3 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

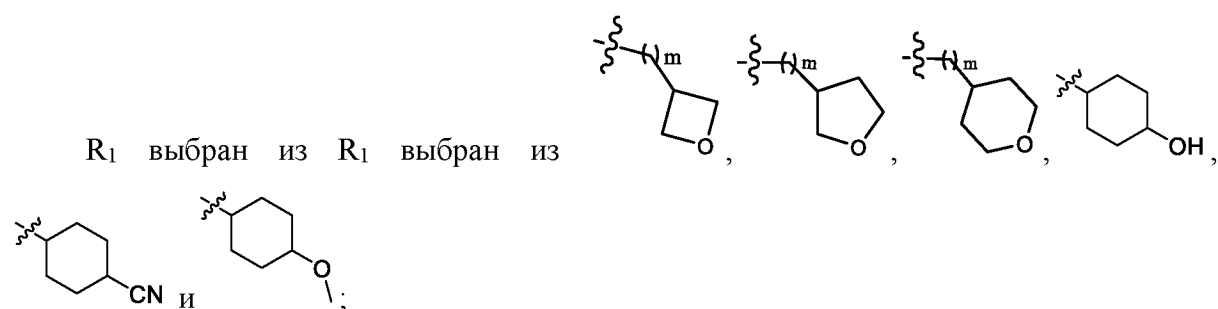
m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 1 и 2.

15. Соединение по п. 14 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где



R_0 выбран из H и C_{1-4} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;



R_2 выбран из циано, $-C(=O)NR_{2a}R_{2b}$, C_{1-6} алкокси, галогена, $-S(=O)_2R_{2a}$ и $-C(=O)OC_{1-6}$ алкила; где указанный алкил возможно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из галогена и дейтерия;

R_{2a} и R_{2b} выбраны из H, C_{1-6} алкила и 3-5-членного циклоалкила, где указанный C_{1-6} алкил возможно дополнительно замещен одним или более чем одним заместителем, выбранным из OH и галогена;

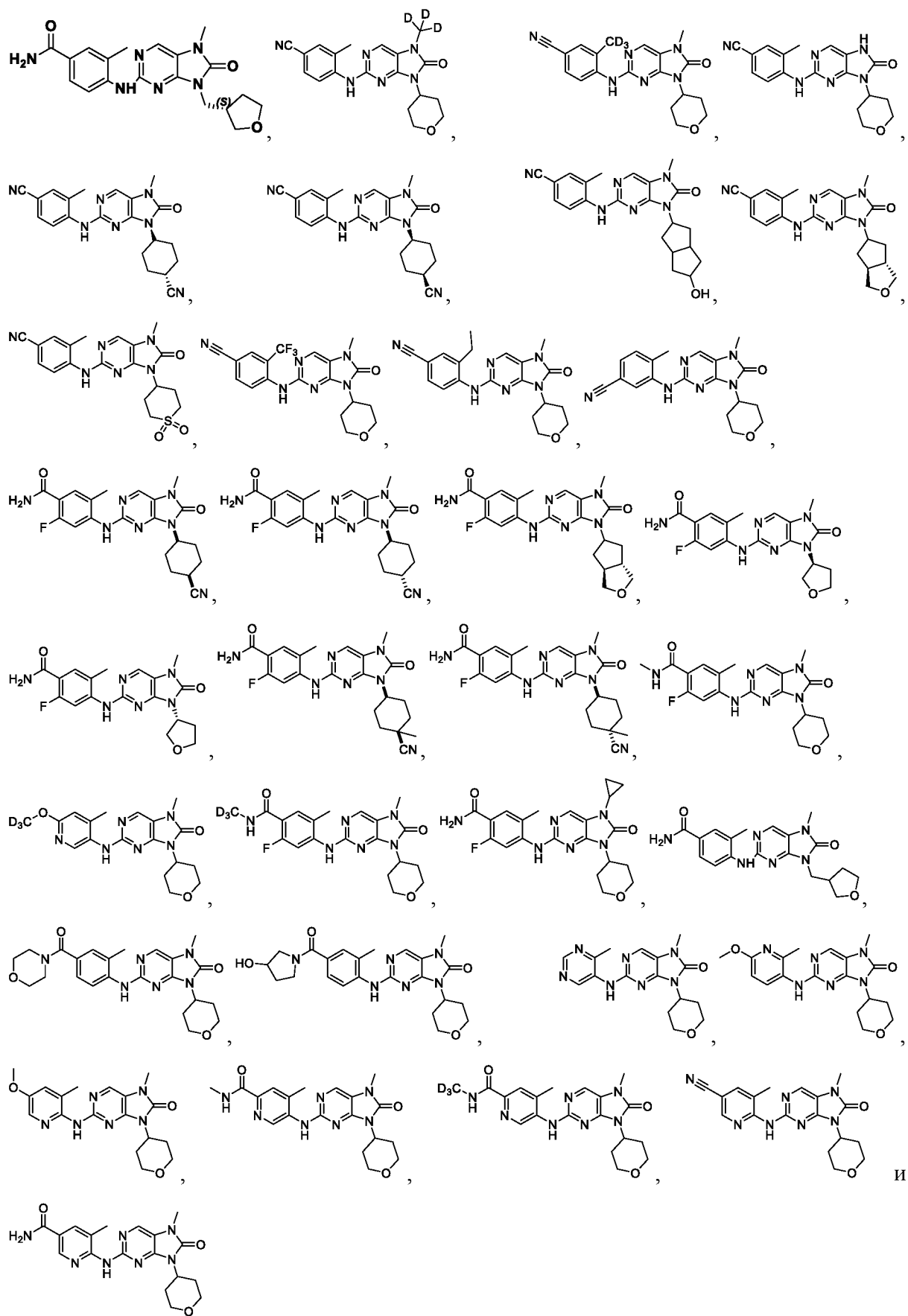
R_{2a} и R_{2b} вместе с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать 6-членную гетероциклическую группу;

R_3 выбран из галогена и C_{1-6} алкила, где указанный алкил возможно дополнительно замещен 1-3 заместителями, выбранными из D и галогена;

m выбран из 0 и 1; и

n выбран из 1 и 2.

16. Соединение по п. 14 или 15 или его стереоизомер, сольват, метаболит, пролекарство, фармацевтически приемлемая соль либо сокристалл, где указанное соединение выбрано из



17. Фармацевтическая композиция, содержащая:

(1) соединение по любому из пп. 14-16 или его стереоизомер, сольват, метаболит, фармацевтически приемлемую соль, сокристалл либо пролекарство,

(2) возможно один или более чем один дополнительный активный ингредиент; и

(3) фармацевтически приемлемый носитель и/или эксципиент.

18. Применение соединения по любому из пп. 14-16 или его стереоизомера, сольвата, метаболита, фармацевтически приемлемой соли, сокристалла либо пролекарства или фармацевтической композиции по п. 17 в изготовлении ингибитора DNA-PK.