



(12) BẢN MÔ TẢ SÁNG CHẾ THUỘC BẰNG ĐỘC QUYỀN SÁNG CHẾ

(19) Cộng hòa xã hội chủ nghĩa Việt Nam (VN)
CỤC SỞ HỮU TRÍ TUỆ

(11)



1-0029359

(51)⁷ C07D 473/24; A61K 31/435; A61P
31/12

(13) B

(21) 1-2017-04270

(22) 04/05/2016

(86) PCT/EP2016/059961 04/05/2016

(87) WO/2016/180695 17/11/2016

(30) PCT/CN2015/078507 08/05/2015 CN; PCT/CN2016/078785 08/04/2016 CN

(45) 25/09/2021 402

(43) 26/03/2018 360A

(73) F. Hoffmann-La Roche AG (CH)

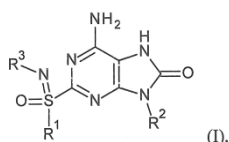
Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland

(72) LIANG, Chungen (CN); MIAO, Kun (CN); WANG, Jianping (CN); YUN, Hongying (CN); ZHENG, Xiufang (CN).

(74) Công ty TNHH Tầm nhìn và Liên danh (VISION & ASSOCIATES CO.LTD.)

(54) HỢP CHẤT SULFONIMIDOYLPURINON VÀ DẪN XUẤT CỦA NÓ ĐỂ ĐIỀU TRỊ VÀ PHÒNG NGỪA NHIỄM VIRUT, QUY TRÌNH ĐIỀU CHẾ VÀ DƯỢC PHẨM CHỨA CHÚNG

(57) Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),

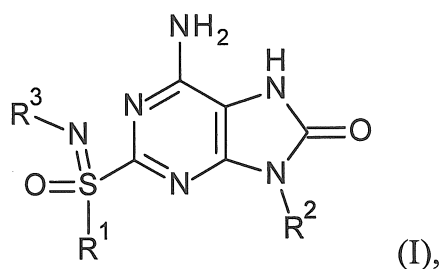


trong đó R¹, R² và R³ là như được mô tả trong bản mô tả, và các tiền dược chất của chúng hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó, và dược phẩm chứa các hợp chất này. Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất này và dược phẩm chứa chúng.

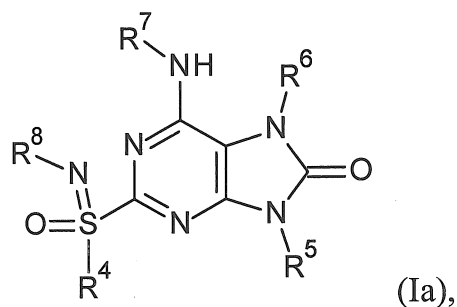
Lĩnh vực kỹ thuật được đề cập

Sáng chế đề cập đến hợp chất sulfonimidoylpurinon và các dẫn xuất của chúng có hoạt tính chủ vận thụ thể giống Toll và các tiền dược chất của chúng, cũng như quy trình điều chế, dược phẩm chứa các hợp chất và dẫn xuất này và khả năng sử dụng chúng làm thuốc.

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),



và các tiền dược chất của chúng, hợp chất có công thức (Ia),



trong đó R¹ đến R⁸ được mô tả dưới đây, hoặc muối dược dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Tình trạng kỹ thuật của sáng chế

Các thụ thể giống Toll (các TLR) nhận diện một loạt các kiểu phân tử liên quan đến nguồn bệnh được bảo toàn (các PAMP). Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc làm cho cơ thể nhạy với các mầm bệnh xâm lấn và sau đó, sẽ kích khởi các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Có 10 thành viên đã biết của họ TLR ở người, chúng đều là các protein xuyên màng loại I có đặc điểm là có miền ngoại bào giàu loxin và đuôi bào chất chứa miền thụ thể Toll bảo toàn/ interleukin (IL)-1 (TIR). Trong họ này, TLR3, TLR7, TLR8, và TLR9 nằm trong các thể nhân. TLR7 có thể được hoạt hóa bằng cách

gắn kết với phối tử phân tử nhỏ đặc hiệu (tức là, chất chủ vận TLR7) hoặc phối tử tự nhiên của nó (tức là, ARN mạch đơn, ssARN). Sau khi ssARN liên kết với TLR7, thụ thể này khi ở dạng dime hóa của nó được tin là đã bị thay đổi về mặt cấu trúc, dẫn đến việc thu nhận sau đó đối với các protein thích ứng ở miền bào chất của nó, sáng chế bao gồm cả gen đáp ứng tế bào tủy sống biệt hóa sơ cấp 88 (MyD88). Sau khi khởi động dòng thác truyền tín hiệu thụ thể thông qua con đường MyD88, các yếu tố phiên mã tế bào chất như yếu tố điều hòa interferon 7 (IRF-7) và yếu tố nhân kappa B (NF- κ B) được hoạt hóa. Các yếu tố phiên mã này sau đó di chuyển đến nhân và khởi động quá trình phiên mã của các gen khác nhau, ví dụ, IFN- α và các gen xytokin kháng virus khác. TLR7 được biểu hiện chủ yếu trên các tế bào dạng tương bào, và cả trên các tế bào B. Tính đáp ứng biến đổi của các tế bào miễn dịch có thể góp phần vào làm giảm các đáp ứng miễn dịch bẩm sinh khi nhiễm virus mạn tính. Do đó, việc hoạt hóa TLR7 bằng chất chủ vận có thể là phương pháp mới để điều trị nhiễm virus mạn tính. (D. J Connolly and L. AJ O'Neill, *Current Opinion in Pharmacology* 2012, 12:510-518, P. A. Roethle *et al*, *J. Med. Chem.* 2013, 56, 7324-7333).

Các liệu pháp điều trị hiện nay đối với tình trạng nhiễm HBV mạn tính đều dựa trên hai loại thuốc khác nhau: các chất tương tự nucleos(t)it kháng virus truyền thống và gần đây hơn là IFN- α được pegyl hóa (PEG-IFN- α). Các chất tương tự nucleos(t)it dùng qua đường miệng tác động bằng cách ức chế quá trình sao chép HBV. Liệu pháp này cần được thực hiện trong thời gian dài, do đó có thể xuất hiện sự kháng thuốc. Dưới dạng liệu pháp thay thế, IFN- α được pegyl hóa (PEG-IFN- α) đã được sử dụng để điều trị cho một số bệnh nhân bị nhiễm HBV mạn tính trong khoảng thời gian hạn chế. Mặc dù, ở ít nhất là một tỷ lệ phần trăm nhỏ những bệnh nhân HBV đã có sự chuyển hóa huyết thanh trong HBeAg nhưng các tác dụng phụ làm cho nó có khả năng dung nạp kém. Đặc biệt là, việc chữa bệnh theo chức năng được xác định bằng sự chuyển hóa huyết thanh HBsAg là rất hiếm đối với cả hai phương pháp điều trị hiện có. Do đó, cần một phương pháp điều trị thế hệ mới để điều trị cho những bệnh nhân mắc HBV để “chữa bệnh theo chức năng”. Việc điều trị bằng chất chủ vận TLR7 dùng qua đường miệng là một giải pháp có triển vọng để thu được hiệu lực lớn hơn và khả năng dung nạp tốt hơn. IFN- α được pegyl hóa (PEG-IFN- α) hiện đang được sử dụng để điều trị tình trạng bệnh HBV mạn tính và là phương pháp điều trị thay thế có khả năng điều trị lâu dài sử dụng các chất tương tự nucleos(t)it kháng virus. Ở nhóm những bệnh

nhân mắc HBV mạn tính, việc trị liệu bằng PEG-IFN- α có thể tạo ra khả năng kiểm soát miễn dịch kéo dài đối với virus sau một khoảng thời gian điều trị nhất định. Tuy nhiên, tỷ lệ phần trăm bệnh nhân HBV có sự chuyển hóa huyết thanh khi điều trị bằng interferon thấp (đến 27% đối với những bệnh nhân dương tính với HBeAg) và việc điều trị nhìn chung được dung nạp kém. Ngoài ra, việc chữa trị theo chức năng (được xác định bằng việc biến mất và chuyển hóa huyết thanh HBsAg) cũng không ổn định khi điều trị bằng PEG-IFN- α và nucleos(t)it. Dựa trên những hạn chế nêu trên, cần có những phương pháp điều trị cải tiến để điều trị và thực hiện được việc chữa trị theo chức năng đối với HBV mạn tính. Việc điều trị bằng chất chủ vận TLR7 phân tử nhỏ dùng qua đường miệng là một phương pháp điều trị có triển vọng và có khả năng tạo ra hiệu lực cao hơn và khả năng dung nạp tốt hơn (T. Asselah et al, Clin Liver Dis 2007, 11, 839-849).

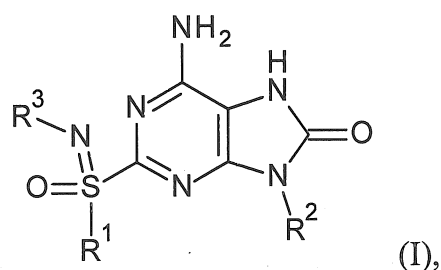
Trong thực tế, một vài chất chủ vận TLR7 đã xác định được xem xét dùng cho mục đích điều trị bệnh. Cho đến tận bây giờ, Imiquimod (ALDARATM) là thuốc chứa chất chủ vận TLR7 được phê chuẩn bởi FDA Hoa Kỳ để sử dụng khu trú để điều trị những tổn thương da do virus gây u nhú ở người gây ra. Chất chủ vận kép TLR7/8, resiquimod (R-848) và chất chủ vận TLR7, 852A lần lượt đã được sử dụng để điều trị ecpet sinh dục ở người và u hắc sắc tố di căn khó chữa bằng hóa trị liệu. ANA773 là chất chủ vận TLR7 tiền được chất dùng qua đường miệng, được phát triển để điều trị những bệnh nhân bị nhiễm virus viêm gan C mạn tính (HCV) và nhiễm viêm gan B mạn tính. GS-9620 là chất chủ vận TLR7 dùng qua đường miệng. Nghiên cứu giai đoạn Ib đã chứng tỏ rằng việc điều trị bằng GS-9620 là an toàn, được dung nạp tốt và gây kích thích ISG15 mRNA phụ thuộc liều ở những bệnh nhân bị viêm gan B mạn tính (E. J. Gane *et al*, Annu Meet Am Assoc Study Liver Dis (November 1-5, Washington, D.C.) 2013, Abst 946). Do đó, về mặt lâm sàng vẫn có nhu cầu cao nhưng chưa được đáp ứng về việc phát triển các chất chủ vận TLR7 có hiệu lực và an toàn làm phương pháp điều trị HBV mới để đem lại nhiều giải pháp điều trị bệnh hơn hoặc thay thế cho phương pháp điều trị chỉ cho hiệu quả một phần hiện nay.

Bản chất kỹ thuật của sáng chế

Sáng chế đề xuất một loạt hợp chất mới 6-amino-2-sulfonimidoyl-9-được thế-7H-purin-8-on, mà có hoạt tính chủ vận thụ thể giống Toll và các tiền được chất của chúng. Sáng chế còn đề xuất hoạt tính sinh học của các hợp chất này để làm tăng mức

SEAP bằng cách hoạt hóa các thụ thể giống Toll, như thụ thể TLR7, sự chuyển hóa trao đổi chất của các tiền dược chất thành các hợp chất gốc có mặt của các tế bào gan người, và việc sử dụng các hợp chất này để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh và được phẩm của chúng chứa các hợp chất này và các tiền dược chất của chúng để điều trị hoặc phòng ngừa bệnh nhiễm khuẩn như HBV hoặc HCV. Sáng chế còn đề xuất hợp chất có hoạt tính tốt hơn. Ngoài ra, các hợp chất có công thức (I) và/hoặc (Ia) cũng có độ hòa tan, độ chọn lọc tốt so với TLR8, độ thanh thải in vitro và in vivo, Ames, hERG, GSH, PK và profin an toàn.

Sáng chế đề cập đến các hợp chất có công thức (I),



trong đó:

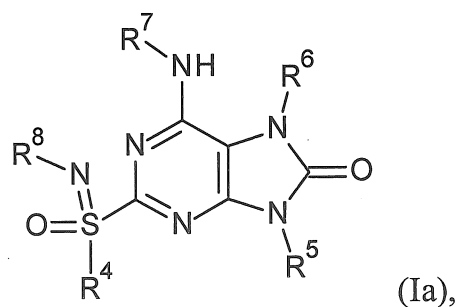
R¹ là C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl hoặc pyrrolidinylC₁₋₆alkyl;

R² là C₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl, pyridinylC₁₋₆alkyl hoặc pyrimidinylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl nêu trên, pyridinylC₁₋₆alkyl và pyrimidinylC₁₋₆alkyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, xyano, carboxy, carbamoyl, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R³ là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Sáng chế còn đề cập đến các tiền dược chất có công thức (Ia),



trong đó:

R⁴ là C₁₋₆alkyl, haloC₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkylC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl hoặc pyrrolidinylC₁₋₆alkyl;

R⁵ là C₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl, pyridinylC₁₋₆alkyl hoặc pyrimidinylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl nêu trên, pyridinylC₁₋₆alkyl và pyrimidinylC₁₋₆alkyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, xyano, carboxy, carbamoyl, haloC₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylsulfonyl, C₁₋₆alkoxycarbonyl, C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R⁶ là H hoặc C₁₋₆alkyl-C(O)O-C₁₋₆alkyl-;

R⁷ là H, C₁₋₆alkyl, C₃₋₇cycloalkyl hoặc C₁₋₁₀alkylcarbonyl;

R⁸ là H, C₁₋₆alkylcarbonyl, carboxyC₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkyloxycarbonylC₁₋₆alkylcarbonyl hoặc benzoyl;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Sáng chế còn đề cập đến quy trình bào chế, thuốc dựa trên hợp chất theo sáng chế và quy trình điều chế chúng cũng như việc sử dụng các hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của chúng, hợp chất có công thức (Ia), của nó dùng làm chất chủ vận TLR7. Do vậy, các hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của chúng, hợp chất có công thức (Ia), hữu ích để điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm HBV và/hoặc HCV bằng cơ chế chủ vận thụ thể giống Toll.

Mô tả chi tiết sáng chế

Trừ khi có quy định khác, tất cả các thuật ngữ khoa học và kỹ thuật được sử dụng ở đây có nghĩa giống như được hiểu thông thường bởi người có trình độ trung bình trong lĩnh vực sáng chế này. Ngoài ra, những định nghĩa dưới đây được đưa ra để minh họa và xác định ý nghĩa và phạm vi của các thuật ngữ khác nhau được sử dụng để mô tả sáng chế.

Định nghĩa

Thuật ngữ “C₁₋₆alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no chứa từ 1 đến 6, cụ thể là từ 1 đến 4 nguyên tử cacbon, ví dụ các nhóm metyl, etyl, *n*-propyl, isopropyl, *n*-butyl, isobutyl, *tert*-butyl và các nhóm tương tự. Các nhóm “C₁₋₆alkyl” cụ thể là metyl, etyl và *n*-propyl.

Thuật ngữ “C₁₋₁₀alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl mạch thẳng hoặc mạch nhánh, no chứa từ 1 đến 10, cụ thể là từ 1 đến 7 nguyên tử cacbon, Nhóm “C₁₋₁₀alkyl” cụ thể là propylbutyl.

Thuật ngữ “C₃₋₇cycloalkyl” dùng để chỉ nhóm cacbon no chứa từ 3 đến 7 nguyên tử cacbon, cụ thể là từ 3 đến 6 nguyên tử cacbon, ví dụ, xyclopropyl, xyclobutyl, xyclopentyl, xyclohexyl, xycloheptyl và các nhóm tương tự. Nhóm “C₃₋₇cycloalkyl” cụ thể là xyclopropyl.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkoxy” dùng để chỉ nhóm công thức C₁₋₆alkyl-O-. Các ví dụ về nhóm C₁₋₆alkoxy bao gồm, nhưng không giới hạn ở, metoxy, etoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy và *tert*-butoxy. Các nhóm “C₁₋₆alkoxy” cụ thể là metoxy, etoxy và isopropoxy. Các nhóm C₁₋₆alkoxy cụ thể hơn là etoxy.

Thuật ngữ “halogen” và “halo” được sử dụng thay thế lẫn nhau trong bản mô tả và dùng để chỉ flo, clo, brom, hoặc iot.

Thuật ngữ “haloC₁₋₆alkyl” dùng để chỉ nhóm alkyl, trong đó ít nhất một trong các nguyên tử hydro của nhóm alkyl đã được thay thế bằng các nguyên tử halogen giống nhau hoặc khác nhau, cụ thể là các nguyên tử flo. Các ví dụ về haloC₁₋₆alkyl bao gồm monoflo-, diflo- hoặc triflo-metyl, -etyl hoặc -propyl, ví dụ 3,3,3-triflopropyl, 2-floetyl, 2,2,2-trifloetyl, flometyl, diflometyl, triflometyl và trifloetyl.

Thuật ngữ “amino” dùng để chỉ nhóm công thức -NR'R”, trong đó R' và R” độc lập là hydro, C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkoxy, C₃₋₇cycloalkyl, heteroC₃₋₇cycloalkyl, aryl hoặc heteroaryl. Theo cách khác, R' và R”, cùng với nguyên tử nitơ mà chúng gắn vào, có thể tạo thành heteroC₃₋₇cycloalkyl. Thuật ngữ “amino bậc một” dùng để chỉ nhóm trong đó cả R' và R” đều là hydro. Thuật ngữ “amino bậc hai” dùng để chỉ nhóm trong đó R' là hydro và R” không phải là hydro. Thuật ngữ “amino bậc ba” dùng để chỉ nhóm trong đó cả R' và R” đều không phải là hydro. Các nhóm amino bậc hai và bậc ba cụ thể là metylamino, etylamino, propylamino, isopropylamino, phenylamino, benzylamino dimethylamino, diethylamino, dipropylamino, diisopropylamino, metoxyethylamino, metyletylamino, clobutylmethylamino, dibutylamino và methylbutylamino.

Thuật ngữ “cacbonyl” một mình hoặc kết hợp với nhóm khác đề cập đến nhóm -C(O)-.

Thuật ngữ “C₁₋₆alkylcarbonyl” đề cập đến nhóm C₁₋₆alkyl-C(O)-, trong đó “C₁₋₆alkyl” là như được xác định ở trên. Nhóm “C₁₋₆alkylcarbonyl” cụ thể là axetyl.

Thuật ngữ “chất đồng phân đối ảnh” dùng để chỉ hai chất đồng phân lập thể của hợp chất mà là các hình ảnh gương không chồng lên nhau.

Thuật ngữ “chất đồng phân không đối quang” dùng để chỉ chất đồng phân lập thể có hai hoặc nhiều tâm không đối xứng và các phân tử của nó không phải là các hình ảnh gương của nhau. Các chất đồng phân không đối quang có các đặc tính lý học khác nhau, ví dụ điểm nóng chảy, điểm sôi, các đặc tính phổ, và khả năng phản ứng.

Thuật ngữ “các muối được dụng” dùng để chỉ các muối không có hoạt tính sinh học và hoạt tính mong muốn khác. Các muối được dụng bao gồm cả các muối cộng axit và bazơ.

Thuật ngữ “muối cộng axit được dụng” dùng để chỉ các muối được dụng được tạo thành với các axit vô cơ như axit clohydric, axit bromhydric, axit sulfuric, axit nitric, axit cacbonic, axit phosphoric, và các axit hữu cơ được chọn từ các lớp của các axit hữu cơ béo, vòng béo, thơm, thơm béo, dị vòng, axit carboxylic, và axit sulfonic như axit formic, axit axetic, axit propionic, axit glycolic, axit gluconic, axit lactic, axit pyruvic, axit oxalic, axit malic, axit maleic, axit malonic, axit succinic, axit fumaric, axit tartaric, axit citric, axit aspartic, axit ascorbic, axit glutamic, axit anthranilic, axit benzoic, axit cinnamic, axit mandelic, axit embonic, axit phenylacetic, axit metansulfonic, axit etansulfonic, axit p-toluensulfonic, và axit salicylic.

Thuật ngữ “muối cộng bazơ được dụng” dùng để chỉ các muối được dụng được tạo ra với bazơ hữu cơ hoặc vô cơ. Các ví dụ về các bazơ hữu cơ có thể chấp nhận được bao gồm các muối natri, kali, amoni, canxi, magie, sắt, kẽm, đồng, mangan, và các muối nhôm. Các muối thu được từ các bazơ hữu cơ không độc được dụng bao gồm các muối của các amin bậc một, bậc hai, và bậc ba, các amin được thể bao gồm các amin được thể có trong tự nhiên, các amin vòng và các nhựa trao đổi ion bazơ, như các nhựa isopropylamin, trimetylamin, dietylamin, trietylamin, tripropylamin, etanolamin, 2-diethylaminoethanol, trimetamin, dicyclohexylamin, lysin, arginin, histidin, cafein, procain, hydrabamin, cholin, betain, etylendiamin, glucosamin, methylglucamin, theobromin, purin, piperizin, piperidin, N-ethylpiperidin, và polyamin.

Các hợp chất có công thức chung (I) và các tiền dược chất của chúng chứa một

hoặc vài tâm không đối xứng hoặc có thể có mặt dưới dạng các raxemat, các hỗn hợp các chất đồng phân không đối quang, hoặc các chất đồng phân đơn lẻ là hợp chất quang hoạt. Các raxemat có thể được tách ra theo các phương pháp đã biết thành các chất đồng phân đối ảnh. Cụ thể là, các muối của chất đồng phân không đối quang có thể được tách ra bằng cách kết tinh được tạo thành từ hỗn hợp raxemic bằng phản ứng với axit quang hoạt như ví dụ D- hoặc L-axit tartric, axit mandelic, axit malic, axit lactic hoặc axit camphorsulfonic.

Thuật ngữ “tiền dược chất” dùng để chỉ dạng hoặc dẫn xuất của hợp chất được chuyển hóa in vivo, ví dụ bằng dịch lỏng sinh học hoặc các enzym bởi đối tượng sau khi dùng, thành dạng hoạt tính dược lý của hợp chất để tạo ra tác dụng dược lý mong muốn. Các tiền dược chất được mô tả ví dụ trong tài liệu: “The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action”, bởi Richard B. Silverman, Academic Press, San Diego, 2004, Chapter 8 Prodrug and Drug Delivery Systems, các trang 497-558.

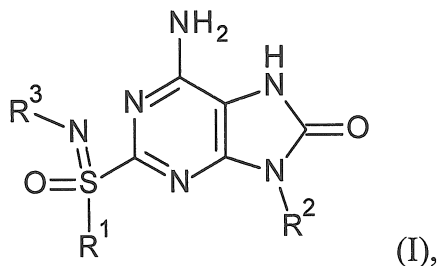
“Chất chuyển hóa có hoạt tính dược lý” được dự định có nghĩa là sản phẩm có hoạt tính dược lý được tạo ra thông qua sự trao đổi chất trong cơ thể của một hợp chất cụ thể hoặc muối của nó. Sau khi đi vào cơ thể, hầu hết các thuốc là các chất dùng cho các phản ứng hóa học mà có thể làm thay đổi các đặc tính lý học và các tác dụng sinh học của chúng. Sự chuyển hóa trao đổi chất này, thường ảnh hưởng đến tính phân cực của các hợp chất theo sáng chế, làm biến đổi theo cách mà trong đó các thuốc được phân phối vào và được tiết ra từ cơ thể. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, sự chuyển hóa của thuốc là cần thiết để cho hiệu quả điều trị bệnh.

Thuật ngữ “lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh” dùng để chỉ lượng hợp chất hoặc phân tử của sáng chế mà, khi được áp dụng cho đối tượng, (i) điều trị hoặc phòng ngừa bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể, (ii) làm suy giảm, thuyên giảm hoặc giảm một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh, hoặc rối loạn cụ thể, hoặc (iii) ngăn ngừa hoặc trì hoãn sự bắt đầu của một hoặc nhiều triệu chứng của bệnh, tình trạng bệnh hoặc rối loạn cụ thể được mô tả trong bản mô tả. Lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh sẽ thay đổi phụ thuộc vào hợp chất, tình trạng bệnh được điều trị, mức độ nghiêm trọng của bệnh được điều trị, độ tuổi và sức khỏe tương đối của đối tượng, đường và dạng dùng, đánh giá của bác sĩ hoặc bác sĩ thú y, và các yếu tố khác.

Thuật ngữ “dược phẩm” dùng để chỉ hỗn hợp hoặc dung dịch chứa lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của thành phần dược tính cùng với các tá dược được dụng được sử dụng cho động vật có vú, ví dụ người cần chúng.

Chất chủ vận TLR7 và tiền dược chất

Sáng chế đề cập đến hợp chất có công thức (I),



trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl hoặc pyrrolidinyl C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl hoặc pyrimidinyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên, pyridinyl C_{1-6} alkyl và pyrimidinyl C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, carboxy, carbamoyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R^3 là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (ii) hợp chất có công thức (I), trong đó:

R^1 là metyl, etyl, propyl, butyl, clopropyl, xyclohexylmetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, pyrrolidinylpropyl hoặc trifloetyl;

R^2 là isobutyl, benzyl, clobenzyl, flobenzyl, bromobenzyl, cloflobenzyl, clometylbenzyl, diclobenzyl, diflobenzyl, metylbenzyl, metoxybenzyl, xyanobenzyl, carbamoylbenzyl, triflometylbenzyl, metylsulfonylbenzyl, metoxycarbonylbenzyl, carboxybenzyl, metoxyetylaminocarbonylbenzyl, piperidinylcarbonylbenzyl, pyrrolidinylcarbonylbenzyl, pyridinylmetyl, clopyridinylmetyl, metylpyridinylmetyl, pyrimidinylmetyl hoặc metylpyrimidinylmetyl;

R^3 là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (iii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là methyl, propyl, clopropyl, metoxyetyl hoặc trifloetyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (iv) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là methyl, ethyl, propyl, butyl, clopropyl, trifloetyl, metoxyetyl hoặc metoxypropyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (v) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (vi) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là methyl, ethyl hoặc propyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (vii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^1 là ethyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là phenyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, carboxy và C_{1-6} alkoxycarbonyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (viii) hợp chất có công thức (I), trong đó R^2 là phenyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng halogen, carbamoyl, C_{1-6} alkyl, carboxy, xyano, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkylsulfonyl và C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylaminocarbonyl; pyridinyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl nêu trên không

được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆alkyl; hoặc pyrimidinylC₁₋₆alkyl, pyrimidinylC₁₋₆alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆alkyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (ix) hợp chất có công thức (I), trong đó R² là benzyl, metylbenzyl, clobenzyl, flobenzyl, diflobenzyl, xyanobenzyl, carboxybenzyl, metoxybenzyl, metylsulfonylbenzyl, metoxyetylaminocarbonylbenzyl, pyridinylmetyl, metylpyridinylmetyl, pyrimidinylmetyl hoặc metylpyrimidinylmetyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (I), trong đó R² là benzyl, metylbenzyl, clobenzyl, flobenzyl, bromobenzyl, cloflobenzyl, clometylbenzyl, diclobenzyl, diflobenzyl, carboxybenzyl hoặc metoxycarbonylbenzyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (x) hợp chất có công thức (I), trong đó R² là benzyl, metylbenzyl, clobenzyl, flobenzyl, diflobenzyl, carboxybenzyl hoặc metylpyridinylmetyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xi) hợp chất có công thức (I), trong đó R² là metylbenzyl hoặc clobenzyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xii) hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkyl;
R² là phenylC₁₋₆alkyl, phenylC₁₋₆alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng halogen, carbamoyl, C₁₋₆alkyl, carboxy, xyno và C₁₋₆alkoxyC₁₋₆alkylaminocarbonyl; hoặc pyrimidinylC₁₋₆alkyl, pyrimidinylC₁₋₆alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng C₁₋₆alkyl;

R³ là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xiii) hợp chất có công thức (I), trong đó R¹ là metyl, etyl, propyl, butyl hoặc metoxyetyl;

R^2 là benzyl, methylbenzyl, clobenzyl, flobenzyl, xyanobenzyl, carboxybenzyl, metoxyetylaminocarbonylbenzyl, pyrimidinylmetyl hoặc metylpyrimidinylmetyl;
 R^3 là H;
 hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xiv) hợp chất có công thức (I), trong đó
 R^1 là C_{1-6} alkyl;
 R^2 là phenyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng halogen hoặc C_{1-6} alkyl;
 R^3 là H;
 hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xv) hợp chất có công thức (I), trong đó
 R^1 là etyl hoặc propyl;
 R^2 là benzyl, clobenzyl hoặc methylbenzyl;
 R^3 là H;
 hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xvi) các hợp chất cụ thể có công thức (I) là các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(etylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(2-metoxetyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(3-metoxyp-propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmetylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-metoxyphehyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxyphehyl)metyl]-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-metoxyphehyl)metyl]-2-(3-pyrolidin-1-ylpropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on;
 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril;
 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzamid;
 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-isobutyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-(3,4-diflophenylmetyl)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-clo-3-flophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzamid;
 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 Metyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat;
 axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]-N-(2-metoxymetyl)benzamid;
 6-amino-9-[[4-(piperidin-1-carbonyl)phenyl]metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(S-propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(pyrolidin-1-carbonyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on;
 6-metyl-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on;
 6-metyl-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on; và
 6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on;
 hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xvii) các hợp chất cụ thể hơn có công thức (I) là các hợp chất sau:

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

Metyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat;

axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic;

6-metyl-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on; và

6-amino-2-(etyl sulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

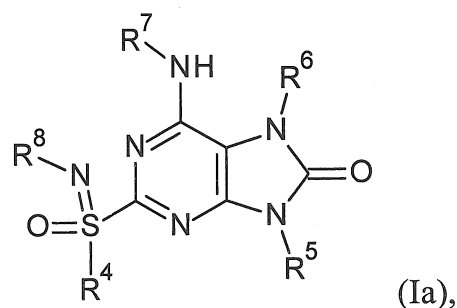
Một phương án khác của sáng chế là (xviii) các hợp chất cụ thể nhất có công thức (I) là các hợp chất sau:

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on; và

6-amino-2-(etyl sulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xix) hợp chất có công thức (Ia),



trong đó

R^4 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl hoặc pyrrolidinyl C_{1-6} alkyl;

R^5 là C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl hoặc pyrimidinyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên, pyridinyl C_{1-6} alkyl và pyrimidinyl C_{1-6} alkyl không được thể hoặc được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, carboxy, carbamoyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R^6 là H hoặc C_{1-6} alkyl-C(O)O- C_{1-6} alkyl-;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc C_{1-10} alkylcarbonyl;

R^8 là H, C_{1-6} alkylcarbonyl, carboxy C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyoxycarbonyl C_{1-6} alkylcarbonyl hoặc benzoyl;

với điều kiện là R^6 , R^7 và R^8 không đồng thời là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xx) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^4 là metyl, etyl, propyl, butyl, clopropyl, xyclohexylmetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, pyrrolidinylpropyl hoặc trifloetyl;

R^5 là isobutyl, benzyl, clobenzyl, flobenzyl, bromobenzyl, cloflobenzyl, clometylbenzyl, diclobenzyl, diflobenzyl, metylbenzyl, metoxybenzyl, xyanobenzyl, carbamoylbenzyl, triflometylbenzyl, metylsulfonylbenzyl, metoxycarbonylbenzyl, carboxybenzyl, metoxyetylaminocarbonylbenzyl, piperidinylcarbonylbenzyl, pyrrolidinylcarbonylbenzyl, pyridinylmetyl, clopyridinylmetyl, metylpyridinylmetyl, pyrimidinylmetyl hoặc metylpyrimidinylmetyl;

R^6 là H, axetoxymetyl, axetoxetyl hoặc dimetylpropanoyloxymetyl;

R^7 là H, etyl, propyl, isopropyl, xyclopropyl, axetyl, pentanoyl, metylpentanoyl, propylpentanoyl, etylbutanoyl, metylbutanoyl hoặc dimetylpropanoyl;

R^8 là H, axetyl, pentanoyl, carboxypropanoyl, etoxycarbonylpropanoyl hoặc benzoyl;

với điều kiện là R^6 , R^7 và R^8 không đồng thời là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxi) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^4 là C_{1-6} alkyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxii) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^4 là metyl hoặc propyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxiii) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R^5 là phenyl C_{1-6} alkyl hoặc pyridinyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl nêu trên và pyridinyl C_{1-6} alkyl không được thế hoặc được thế bằng một đến ba phần tử thế độc lập được chọn

từ halogen hoặc C₁₋₆alkyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁵ là benzyl, metylbenzyl, clobenzyl hoặc metylpyridinylmetyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxiv) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁵ là benzyl, clobenzyl hoặc metylpyridinylmetyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxv) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁷ là H, C₁₋₆alkyl hoặc C₁₋₁₀alkylcarbonyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxvi) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁷ là H, etyl, propyl, metylpentanoyl hoặc propylpentanoyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxvii) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁸ là H, C₁₋₆alkylcarbonyl hoặc carboxyC₁₋₆alkylcarbonyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xxviii) hợp chất có công thức (Ia), trong đó R⁸ là H, pentanoyl hoặc carboxypropanoyl; hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

Một phương án khác của sáng chế là (xix) các hợp chất cụ thể có công thức (Ia) là các hợp chất sau:

N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanyliden]pentanamit;

N-[[6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-7H-purin-2-yl]-oxo-propyl-λ⁴-sulfanyliden]axetamit;

N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-metyl-oxo-λ⁴-sulfanyliden]axetamit;

Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic;

Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic;

Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-3-oxo-butanoat;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoat;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoat;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 9-benzyl-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(S-propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-benzyl-6-(propylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-benzyl-6-(isopropylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-benzyl-6-(xyclopropylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamid;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]axetamid;
 N-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]pentanamit;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-etyl-butanamid;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-3-metyl-butanamid;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamid;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamid;
 N-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamid;
 [6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-yl]metyl axetat;
 [6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl axetat;

[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl

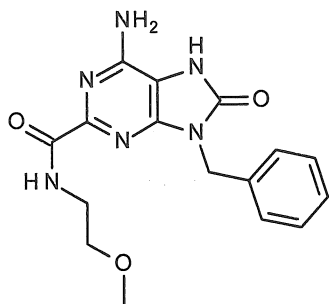
2,2-

dimetylpropanoat; và

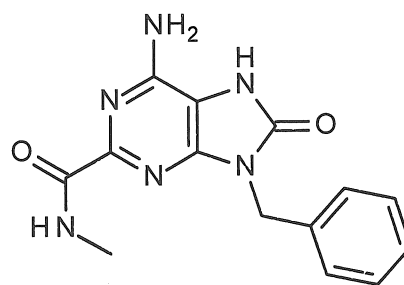
1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]etyl axetat;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

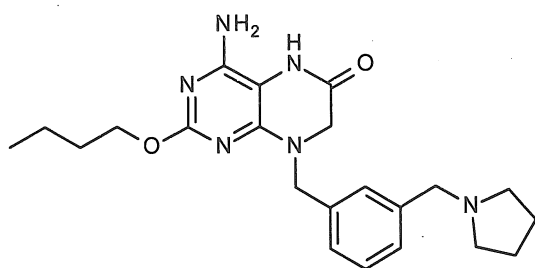
Theo một số phương án, các hợp chất theo sáng chế được thử nghiệm và được so sánh với các hợp chất đối chứng sau:



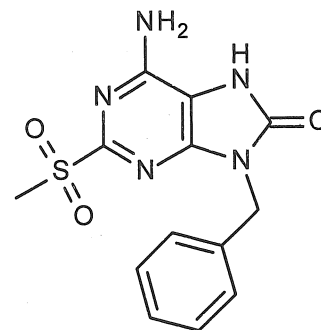
(P-2),



(P-5),



(GS-9620),



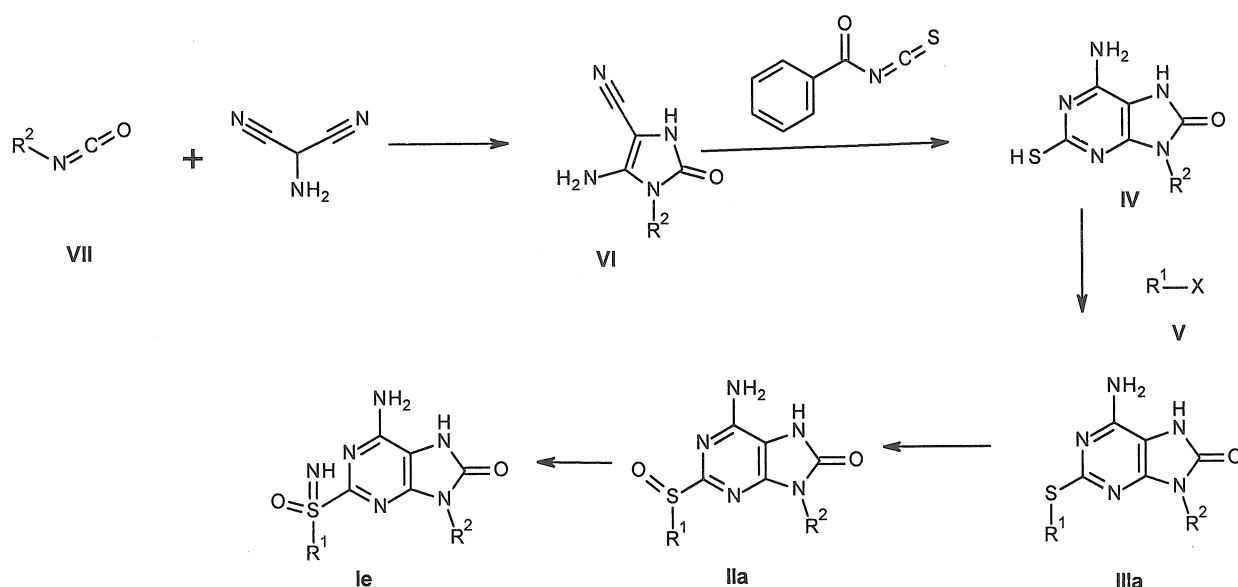
(S-1).

Hợp chất P-2 và P-5 được bộc lộ trong WO2006117670 lần lượt là ví dụ 2 và 5, hợp chất GS-9620 được bộc lộ trong US20100143301 là ví dụ 49, hợp chất S-1 được bộc lộ trong JP1999193282.

Quy trình tổng hợp

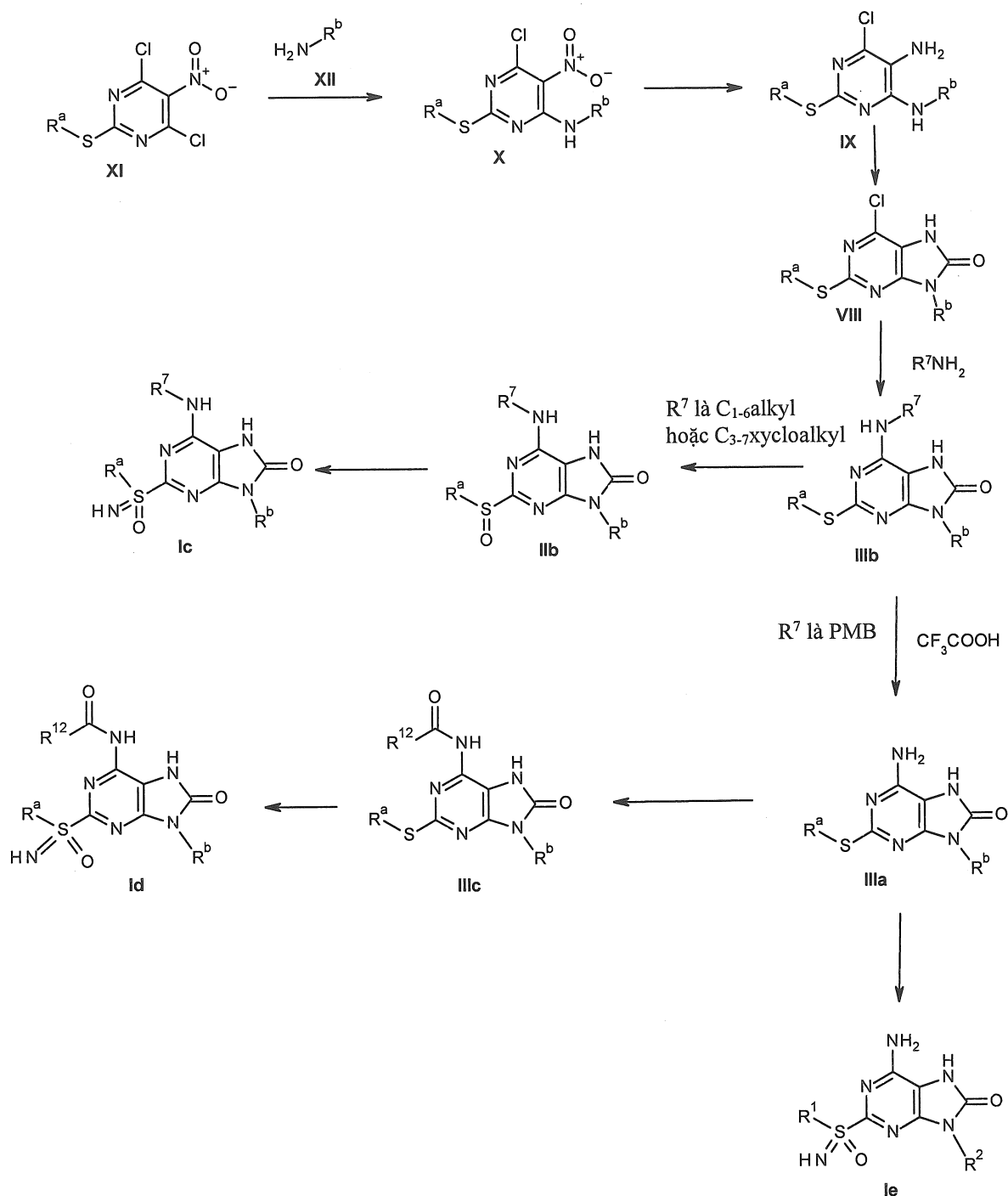
Các hợp chất theo sáng chế có thể được điều chế bằng cách thông thường bất kỳ. Các quy trình thích hợp để tổng hợp các hợp chất này cũng như các nguyên liệu bắt đầu của chúng được đưa ra trong các sơ đồ dưới đây và trong các ví dụ thực hiện. Tất cả các phần tử thế, cụ thể, R¹ đến R¹¹ là như được mô tả ở trên trừ khi có quy định khác. Ngoài ra, và trừ khi có quy định trái ngược hẳn, tất cả các phản ứng, các điều kiện phản ứng, các chữ viết tắt và các ký hiệu có các nghĩa đã được người có trình độ trung bình trong lĩnh vực hóa học hữu cơ biết rõ.

Sơ đồ 1



Hợp chất có công thức **VI** được điều chế bằng phản ứng đóng vòng isoxyanat **VII** bằng aminomalononitril *p*-toluensulfonat. Sau đó, hợp chất hai vòng có công thức **IV** được tổng hợp bằng cách cho hợp chất có công thức **VI** phản ứng với benzoyl isothioxyanat với bazơ vô cơ, như natri hydroxit hoặc kali hydroxit. Alkyl hóa hợp chất hai vòng có công thức **IV** bằng alkylhalogenua có công thức **V** khi có mặt bazơ như K_2CO_3 , NaH hoặc Cs_2CO_3 , tạo ra hợp chất có công thức **IIIa**. Sau đó, hợp chất có công thức **IIa** được điều chế bằng cách oxy hóa hợp chất có công thức **IIIa** bằng chất oxy hóa, như axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit hoặc HIO_4 . Hợp chất có công thức **Ie** thu được bằng cách imin hóa hợp chất có công thức **IIa** bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit nêu trên ví dụ là chất phản ứng Eaton hoặc PPA.

Sơ đồ 2

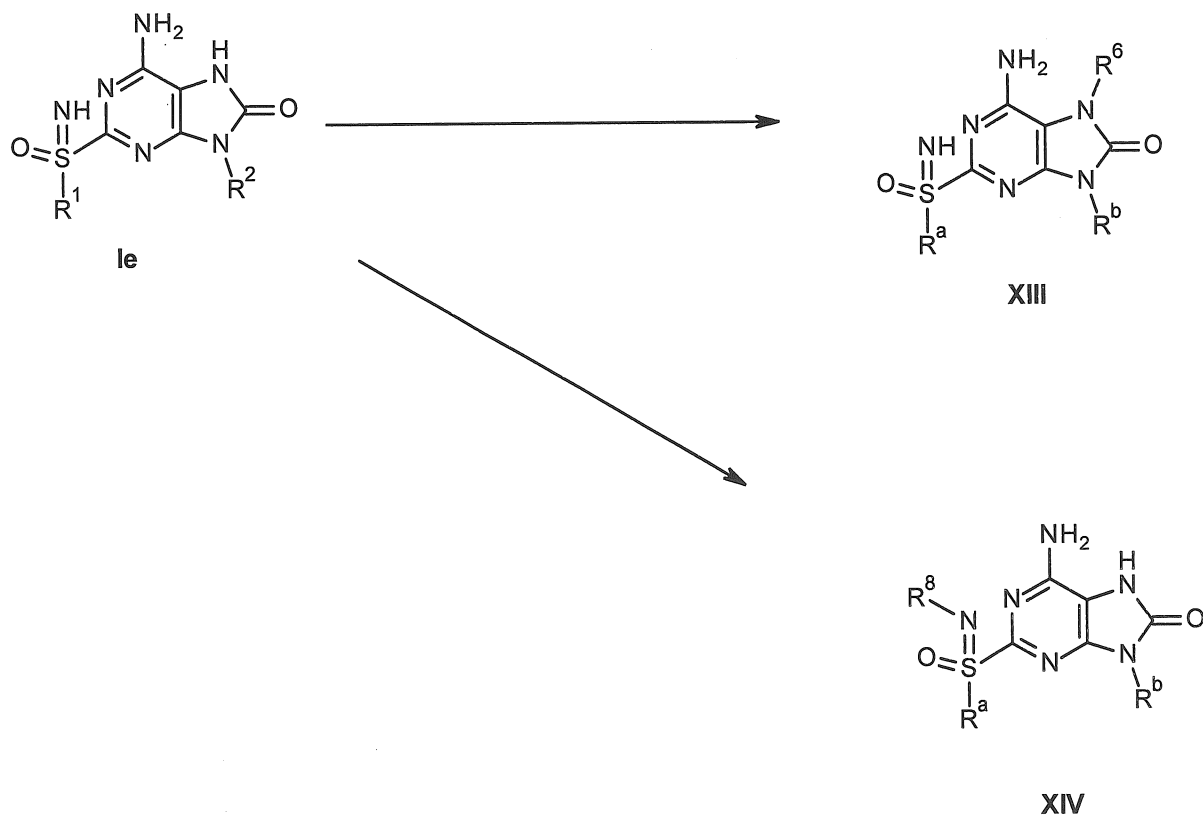


R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 , R^7 là C_{1-6} alkyl, C_{3-7} xycloalkyl hoặc PMB, R^{12} là C_{1-10} alkyl.

Hợp chất có công thức X được điều chế bằng phản ứng của hợp chất có công thức XI với R^bNH_2 . Khử hợp chất X tạo ra hợp chất có công thức IX. Đóng vòng hợp chất có công thức IX bằng chất phản ứng đóng vòng, như phosgen, carbonyl diimidazol, diethyl carbonat hoặc triphosgen tạo ra hợp chất có công thức VIII. Hợp chất có công thức IIIb được điều chế bằng cách xử lý hợp chất có công thức VIII

bằng R^7NH_2 khi gia nhiệt. Hợp chất có công thức **Ie** được điều chế bằng cách khử bảo vệ của hợp chất có công thức **IIIb** trong khi R^7 là PMB với axit, như CF_3COOH , tiếp theo là oxy hóa bằng chất oxy hóa, như axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit hoặc HIO_4 , và imin hóa bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit nêu trên ví dụ là chất phản ứng Eaton hoặc PPA. Hợp chất có công thức **Ic** thu được bằng cách oxy hóa trực tiếp hợp chất có công thức **IIIb** để tạo ra hợp chất **IIIb** trong khi R^7 là alkyl hoặc xycloalkyl, tiếp theo là imin hóa bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit nêu trên ví dụ là chất phản ứng Eaton hoặc PPA. Hợp chất có công thức **Id** thu được bằng cách axyl hóa hợp chất có công thức **IIIa** để tạo ra hợp chất **IIIc**, tiếp theo là oxy hóa bằng chất oxy hóa, như axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit hoặc HIO_4 , và imin hóa bằng chất phản ứng imin hóa, như natri azit trong axit, axit nêu trên ví dụ là chất phản ứng Eaton hoặc PPA.

Sơ đồ 3



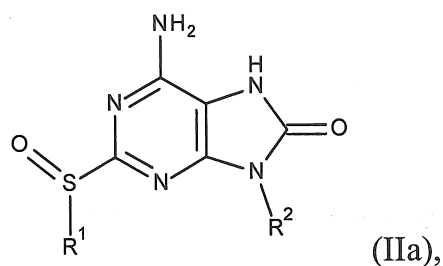
R^a là R^1 , R^4 hoặc R^9 ; R^b là R^2 , R^5 hoặc R^{10} .

Các tiền dược chất của công thức **XIII** hoặc **XIV** có thể được điều chế theo Sơ đồ 3.

Hợp chất có công thức **XIII** được tổng hợp bằng cách alkyl hóa hợp chất gốc hoạt tính có công thức **Ie** với haloeste, như clometyl axetat. Hợp chất có công thức **XIV** được tổng hợp bằng cách cho hợp chất gốc hoạt tính có công thức **Ie** phản ứng với anhydrit carboxylic, như anhydrit axetic, hoặc axylclorua, như 4-clo-4-oxo-butanoat.

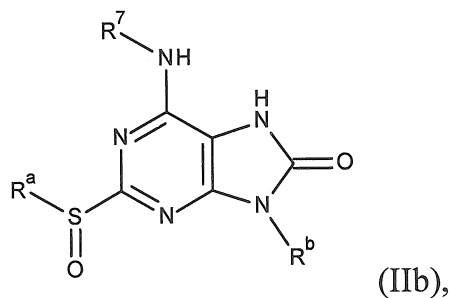
Sáng chế còn đề cập đến quy trình điều chế hợp chất có công thức (I) hoặc (Ia), quy trình này bao gồm phản ứng của:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (IIa),



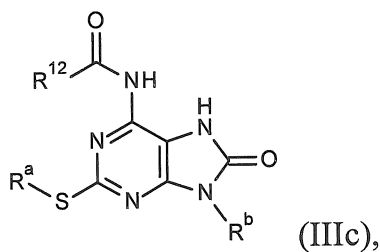
với chất phản ứng imin hóa;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (IIb),



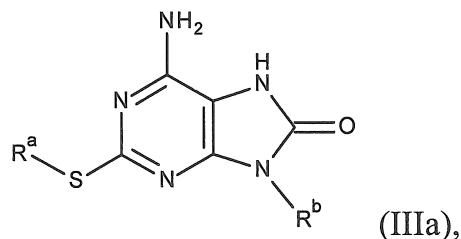
với chất phản ứng imin hóa; trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 , R^7 là C_{1-6} alkyl hoặc C_{3-7} cycloalkyl;

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (IIIc),



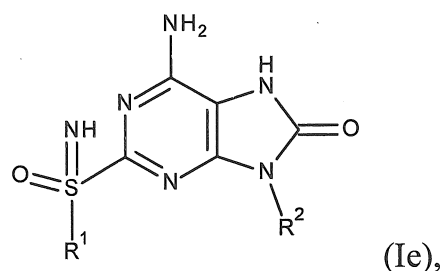
bằng chất oxy hóa tiếp theo bằng chất phản ứng imin hóa, trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 , R^{12} là $C_{1-10}alkyl$;

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (IIIa),



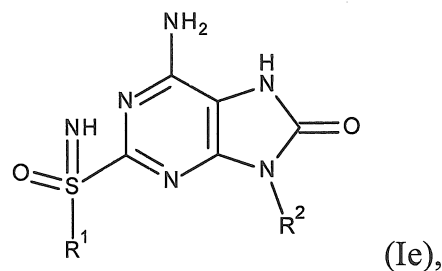
với chất oxy hóa, tiếp theo bằng chất phản ứng imin hóa, trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 ;

(e) phản ứng của hợp chất có công thức (Ie),



với haloeste;

(f) phản ứng của hợp chất có công thức (Ie),



với anhydrit carboxylic hoặc axylclorua;

hoặc trong đó R^a , R^b , R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^7 và R^{12} được định nghĩa ở trên.

Trong bước (a), (b), (c) và (d), thuốc thử imin hóa ví dụ có thể là natri azit trong axit, axit nêu trên ví dụ có thể là chất phản ứng Eaton hoặc PPA.

Trong bước (c) và (d), chất oxy hóa ví dụ có thể là axit *meta*-cloperoxybenzoic, sản phẩm cộng ure-hydro peroxit hoặc HIO_4 .

Trong bước (e), haloeste ví dụ có thể là clometyl axetat.

Trong bước (f), anhydrit carboxylic ví dụ có thể là anhydrit axetic; axylclorua này có thể là 4-clo-4-oxo-butanoat.

Hợp chất có công thức (I) và (Ia) khi được sản xuất theo quy trình nêu trên cũng là đối tượng của sáng chế.

Dược phẩm và cách dùng

Phương án khác nữa đề xuất dược phẩm hoặc thuốc chứa các hợp chất theo sáng chế và chất mang, chất pha loãng hoặc tá dược không có tác dụng điều trị bệnh, cũng như các phương pháp sử dụng các hợp chất theo sáng chế để bào chế dược phẩm và thuốc. Trong một ví dụ, các hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của chúng có thể được bào chế bằng cách trộn ở nhiệt độ trong phòng ở độ pH thích hợp, và ở mức độ tinh khiết mong muốn, với các chất mang có thể chấp nhận về mặt sinh lý, tức là, các chất mang mà không độc đối với thể nhận ở những liều lượng và các nồng độ được sử dụng thành dạng dùng y lý. Độ pH của chế phẩm này phụ thuộc chủ yếu vào việc sử dụng cụ thể và nồng độ của hợp chất, nhưng tốt hơn là nằm trong khoảng từ 3 đến khoảng 8. Trong một ví dụ, hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của chúng được phối trộn trong đệm axetat, ở độ pH=5. Theo phương án khác nữa, các hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của chúng là vô trùng. Hợp chất này có thể được bảo quản, ví dụ, dưới dạng chế phẩm dạng rắn hoặc vô định hình, dưới dạng chế phẩm khô lạnh hoặc dưới dạng dung dịch chứa nước.

Dược phẩm được bào chế, được dùng theo liều và được sử dụng theo kiểu phù hợp thực tiễn y học tốt. Các yếu tố để xem xét trong trường hợp này bao gồm rối loạn cụ thể được điều trị, động vật có vú cụ thể cần điều trị, tình trạng lâm sàng của từng bệnh nhân, nguyên nhân của rối loạn, vị trí vận chuyển chất, phương pháp sử dụng, lịch trình dùng, và các yếu tố khác đã được bác sĩ biết. “Lượng hữu hiệu” của hợp chất được sử dụng sẽ bị ảnh hưởng bởi những xem xét như vậy, và là lượng tối thiểu cần để hoạt hóa thụ thể TLR7 và tạo ra INF- α và các cytokin khác, mà có thể được sử dụng, nhưng không giới hạn, để điều trị hoặc phòng ngừa cho những bệnh nhân bị nhiễm virus bệnh viêm gan B và/hoặc C.

Trong một ví dụ, lượng hữu hiệu về mặt dược phẩm của hợp chất theo sáng chế được dùng ngoài đường tiêu hóa cho mỗi liều sẽ nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 50 mg/kg, theo cách khác nằm trong khoảng từ khoảng 0,1 đến 30 mg/kg trọng lượng của bệnh nhân trong một ngày, với khoảng ban đầu thông thường của hợp chất được sử dụng là nằm trong khoảng từ 0,3 đến 15 mg/kg/ngày. Theo phương án khác nữa,

các dạng liều đơn vị dùng qua đường miệng, như các viên nén và các viên nang, tốt hơn là chứa từ khoảng 20 đến khoảng 1000 mg hợp chất theo sáng chế.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng theo cách thích hợp bất kỳ, kể cả dùng qua đường miệng, dùng khu trú (bao gồm trong má và dưới lưỡi), trực tràng, âm đạo, qua da, ngoài đường tiêu hóa, dưới da, trong bụng, trong phổi, trong da, trong vó và ngoài màng cứng và trong mũi, và, nếu muốn để điều trị cục bộ, dùng trong thương tổn. Việc truyền ngoài đường tiêu hóa bao gồm dùng trong cơ, trong tĩnh mạch, trong động mạch, trong bụng, hoặc dưới da.

Các hợp chất theo sáng chế có thể được sử dụng ở dạng dùng thông thường bất kỳ, ví dụ các viên nén, các thuốc bột, viên nang, dung dịch, chất phân tán, huyền phù, sirô, thuốc xịt, viên đạn, gel, nhũ tương, cao dán, v.v. Các chế phẩm này có thể chứa các thành phần thông thường trong các chế phẩm dược, ví dụ các chất pha loãng, các chất mang, các chất biến đổi độ pH, chất tạo ngọt, chất tạo khối, và các chất hoạt tính khác.

Chế phẩm thông thường được điều chế bằng cách trộn hợp chất theo sáng chế và chất mang hoặc tá dược. Các chất mang và tá dược thích hợp được biết rõ đối với người có hiểu biết trung bình trong lĩnh vực và được mô tả chi tiết trong, ví dụ Ansel, Howard C., et al., Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2004; Gennaro, Alfonso R., et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2000; và Rowe, Raymond C. Handbook of Pharmaceutical Excipients. Chicago, Pharmaceutical Press, 2005. Các chế phẩm này có thể còn bao gồm một hoặc nhiều đệm, chất làm ổn định, chất hoạt động bề mặt, chất làm ẩm, chất bôi trơn, chất nhũ tương, chất tạo huyền phù, chất bảo quản, chất chống oxi hóa, chất cản quang, chất gây trượt, chất trợ xử lý, chất màu, chất tạo ngọt, chất tạo hương, chất tạo mùi, các chất pha loãng và các chất phụ gia đã biết khác để tạo ra hình thức thuốc bất mắt (tức là, hợp chất theo sáng chế hoặc dược phẩm chứa hợp chất này) hoặc trợ giúp việc bào chế sản phẩm thuốc (tức là, thuốc).

Ví dụ về dạng liều dùng qua đường miệng thích hợp là viên nén chứa khoảng 20 đến 1000 mg hợp chất theo sáng chế được pha trộn với khoảng 30 đến 90 mg lactoza khan, khoảng từ 5 đến 40 mg natri croscarmeloza, khoảng từ 5 đến 30 mg

polyvinylpyrrolidon (PVP) K30, và khoảng từ 1 đến 10 mg magie stearat. Các thành phần dạng bột đầu tiên được trộn với nhau và sau đó trộn với dung dịch của PVP. Chế phẩm tạo ra có thể được làm khô, được tạo hạt, được trộn với magie stearat và được ép thành dạng viên nén bằng cách sử dụng thiết bị thông thường. Một ví dụ về chế phẩm dạng sol khí có thể được điều chế bằng cách hòa tan hợp chất của sáng chế này, ví dụ 20 đến 1000 mg trong dung dịch đệm thích hợp, ví dụ đệm phosphat, bổ sung chất bổ, ví dụ muối như natri clorua, nếu muốn. Dung dịch này có thể được lọc, ví dụ sử dụng thiết bị lọc kích cỡ 0,2 micron, để loại bỏ các tạp chất và các chất bẩn.

Do đó, một phương án, sáng chế bao gồm được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của nó, hợp chất có công thức (Ia), hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó.

Theo một phương án khác, sáng chế bao gồm được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của nó, hợp chất có công thức (Ia), hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó, cùng với chất mang hoặc tá dược được dụng.

Phương án khác nữa, sáng chế bao gồm được phẩm chứa hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của nó, hợp chất có công thức (Ia), hoặc các muối được dụng hoặc các chất đồng phân đối ảnh hoặc các chất đồng phân không đối quang của nó để dùng trong việc điều trị nhiễm virus viêm gan B.

Các chỉ định và phương pháp điều trị

Sáng chế đề xuất phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc nhiễm virus viêm gan C ở bệnh nhân cần điều trị.

Sáng chế còn đề xuất phương pháp để đưa một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của các hợp chất có công thức (I) hoặc các tiền dược chất của nó, hoặc các hợp chất khác của sáng chế vào dòng máu của bệnh nhân để điều trị và/hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc C.

Các phương pháp theo sáng chế là đặc biệt thích hợp cho những bệnh nhân là người. Cụ thể, các phương pháp và các liều lượng của sáng chế có thể hữu ích cho, nhưng không giới hạn ở, những bệnh nhân bị nhiễm HBV và/hoặc HCV. Các phương

pháp và các liều lượng của sáng chế cũng hữu ích cho những bệnh nhân qua trị liệu kháng virus khác. Các phương pháp ngăn ngừa của sáng chế là đặc biệt hữu ích cho những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm virus. Những bệnh nhân này bao gồm, nhưng không giới hạn ở những người làm việc chăm sóc sức khỏe, ví dụ bác sĩ, y tá, những người chăm sóc bệnh nhân hấp hối; sĩ quan quân đội; giáo viên; giáo viên nuôi dạy trẻ; những bệnh nhân đi du lịch, hoặc sống ở những nơi lạ, cụ thể những nơi thuộc thế giới thứ ba bao gồm những người làm công tác xã hội, nhà truyền giáo, và các nhà ngoại giao. Cuối cùng, các phương pháp và các chế phẩm bao gồm việc điều trị những bệnh nhân khó chữa hoặc những bệnh nhân kháng điều trị như kháng với các chất ức chế transcriptaza ngược, các chất ức chế proteaza, v.v.

Phương án khác nữa bao gồm phương pháp điều trị hoặc phòng ngừa nhiễm virus viêm gan B và/hoặc nhiễm virus viêm gan C ở động vật có vú cần điều trị, trong đó phương pháp này bao gồm việc cho động vật có vú nêu trên dùng một lượng hữu hiệu có tác dụng điều trị bệnh của hợp chất có công thức (I), hoặc các chất đồng phân đối ảnh, các chất đồng phân không đối quang, các tiền dược chất hoặc các muối được dùng của nó.

Ví dụ thực hiện sáng chế

Sáng chế sẽ được hiểu đầy đủ hơn bằng cách tham khảo các ví dụ sau đây. Tuy nhiên, chúng không được hiểu là làm giới hạn phạm vi bảo hộ của sáng chế.

Các chữ viết tắt

Aq.	trong nước
BSA	<i>N</i> , <i>O</i> -bis(trimetylsilyl)axetamit
CDCl ₃ :	clorofom được đơteri hóa
CD ₃ OD:	metanol được đơteri hóa
CDI:	<i>N,N'</i> -carbonyl diimidazol
DIEPA:	<i>N</i> , <i>N</i> -diethylpropylamin
DMF:	dimetyl formamit
DMSO:	dimetyl sulfoxit
DBU:	1,8-diazabixycloundec-7-en
DPPA:	diphenylphosphoryl azit

EC ₅₀ :	nồng độ mol của chất chủ vận, nồng độ này tạo ra 50% đáp ứng lớn nhất có thể đối với chất chủ vận đó.
EDC:	<i>N</i> 1-((ethylimino)metylen)- <i>N</i> 3, <i>N</i> 3-dimetylpropan-1,3-diamin
EtOAc hoặc EA:	etyl axetat
HATU:	(1-[Bis(dimetylamino)metylen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i>]pyridini 3-oxid hexaflophosphat)
hr(s):	giờ
HPLC:	sắc ký lỏng cao áp
HOBt:	<i>N</i> -hydroxybenzotriazol
MS (ESI):	phổ khối (ion hóa phun điện tử)
m-CPBA:	axit 3-cloperbenzoic
min(s)	phút
MTEB:	metyl <i>tert</i> -butyl ete
NMR:	cộng hưởng từ hạt nhân
NMP:	<i>N</i> -metylpyrolidon
obsd.	theo thử nghiệm
PE:	ete dầu mỏ
PMB:	<i>p</i> -metoxybenzyl
PPA:	axit polyphosphoric
RT hoặc rt:	nhiệt độ trong phòng
Sat.	no
TFA:	axit trifloaxetic
THF:	tetrahydrofuran
TEA:	trietylamin
V/V	tỷ lệ thể tích

Điều kiện thử nghiệm chung

Các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng sắc ký nhanh bằng cách sử dụng một trong các dụng cụ sau: i) hệ thống Biotage SP1 và môđun Quad 12/25 Cartridge. ii) dụng cụ sắc ký nhanh kết hợp ISCO. Silica gel Brand và kích cỡ lỗ: i) KP-SIL 60 Å, cỡ hạt: 40-60 μm ; ii) CAS registry NO: Silica Gel: 63231-67-4, cỡ hạt: 47-60 micron silicagel; iii) ZCX từ Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd, lỗ: 200-300 hoặc 300-400.

Các chất trung gian và các hợp chất cuối cùng được tinh chế bằng HPLC điều chế trên cột pha đảo có sử dụng cột X Bridge™ Perp C₁₈ (5 μm , OBD™ 30 × 100 mm) hoặc cột SunFire™ Perp C₁₈ (5 μm , OBD™ 30 × 100 mm).

Phổ LC/MS thu được bằng cách sử dụng Waters UPLC-SQD Mass. Các điều kiện LC/MS chuẩn là như sau (thời gian chạy: 3 phút):

Điều kiện axit: A: axit formic 0,1% và axetonitril 1% trong H₂O; B: axit formic 0,1% trong axetonitril;

Điều kiện bazơ: A: 0,05% NH₃·H₂O trong H₂O; B: axetonitril.

Phổ khối (MS): nhìn chung chỉ các ion mà chỉ ra khối lượng gốc được báo cáo, và trừ khi có quy định khác, ion khối được nêu là ion khối dương tính (M+H)⁺.

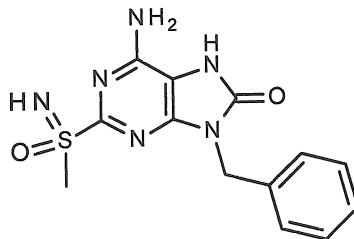
Phổ NMR thu được bằng cách sử dụng hợp chất Bruker Avance 400MHz.

Tất cả các phản ứng liên quan đến các chất phản ứng nhạy với không khí được thực hiện trong môi trường argon. Các chất phản ứng được dùng như được nhận từ các nhà cung cấp thương mại mà không cần tinh chế thêm trừ khi có quy định khác.

Ví dụ thực hiện sáng chế

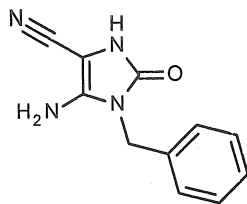
Ví dụ 1

6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



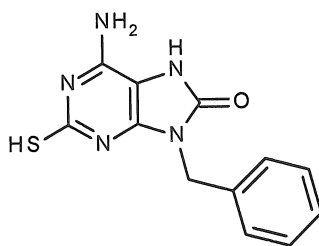
1

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril

**1a**

Bổ sung benzyl isoxyanat (13,2 g, 98,5 mmol) và TEA (10,2 g, 79,0 mmol) vào dung dịch của aminomalononitril *p*-toluensulfonat (25 g, 98,5 mmol, TCI, catalô số: A1119-25G) trong THF khô (100 mL) ở RT. Sau khi khuấy ở RT trong 24 giờ, phản ứng này được cô *trong chân không* và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc (500 mL) và nước (250 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối (50 mL) hai lần, và được chiết bằng dung dịch natri hydroxit (50 mL, 1*N*) hai lần. Lớp dung dịch natri hydroxit được thu gom được trung hòa bằng 10% trọng lượng dung dịch natri hydro sulfat và được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng Na₂SO₄ khan, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được nghiền mịn trong 2-isopropoxypropan và sau đó huyền phù này được lọc để tạo ra 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **1a**) dưới dạng chất rắn màu vàng (15 g), sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 215.

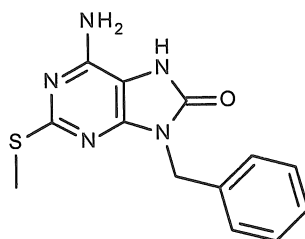
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on

**1b**

Bổ sung từng giọt benzoylthioxyanat (28,6 g, 175,1 mmol, TCI, catalô số: A11596-100G) vào dung dịch của 4-amino-3-benzyl-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (15,0 g, 70,0 mmol, hợp chất **1a**) trong THF (700 mL). Sau khi khuấy ở RT trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*. Phần cặn được nghiền mịn trong dietyl ete (100 mL) và chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc.

Bổ sung natri hydroxit (70 mL, 2 N) vào dung dịch của chất kết tủa thu được trong THF (700 mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 50 giờ, và sau đó được axit hóa đến pH=3 bằng 10% trọng lượng dung dịch natri hydro sulfat trong nước. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thô 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (8,1g, hợp chất **1b**) dưới dạng chất rắn màu vàng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 274.

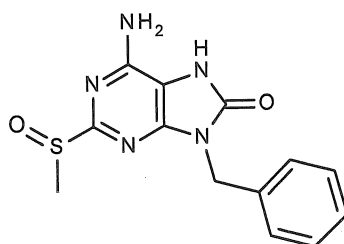
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on



1c

Bổ sung kali carbonat (2,76 g, 20,0 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (5,46 g, 20,0 mmol, hợp chất **1b**) trong DMF. Và, sau đó, thêm từ từ methyl iodua (2,84 g, 20,0 mmol) trong DMF (5,0 mL) vào dung dịch ở trên. Sau khi khuấy ở RT trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được rót vào nước (200 mL), sau đó được axit hóa bằng 10% trọng lượng dung dịch natri hydro sulfat trong nước và được chiết bằng EtOAc (100 mL) hai lần. Lớp hữu cơ này được rửa bằng nước muối, làm khô và được cô *trong chân không* để tạo ra sản phẩm thô, sản phẩm này được tinh chế bằng sắc ký nhanh trên silicagel để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (4,9 g, hợp chất **1c**) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 288.

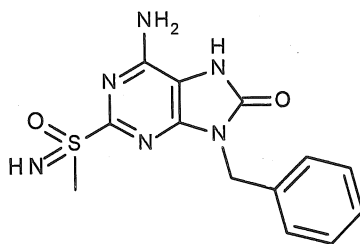
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7H-purin-8-on



1d

Bổ sung axit 3-cloperbenzoic (2,15 g, 8,7 mmol, độ tinh khiết 70%, Aldrich, catalô số: 273031-100G) vào huyền phù của hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,5 g, 8,7 mmol, hợp chất **1c**) trong DCM/MeOH (500 mL, V/V = 1:1). Sau khi phản ứng được khuấy trong 2 giờ, thể tích của hỗn hợp phản ứng được giảm xuống *trong chân không* còn khoảng 50 mL. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc, rửa bằng metanol và làm khô để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (1,0 g, hợp chất **1d**) dưới dạng chất rắn màu trắng. Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



1

Bổ sung natri azit (360 mg, 5,5 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (1,4 g, 4,6 mmol, hợp chất **1d**) trong chất phản ứng Eaton (40 mL, phospho pentoxit, 7,5% trọng lượng trong axit metansulphonic, Aldrich, catalô số: 380814-100ML) ở 50°C. Sau khi được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút, hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống RT và được rót vào dung dịch natri bicarbonat trong nước bão hòa. Hỗn hợp phản ứng được chiết bằng *n*-BuOH (100 mL) hai lần, và pha hữu cơ được cô *trong chân không*. Phần cặn được bổ sung để tinh chế bằng HPLC để tạo ra 6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (900 mg, hợp chất **1**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,6 (br. s, 1H), 7,26-7,34 (m, 5H), 7,07 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,18 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 319.

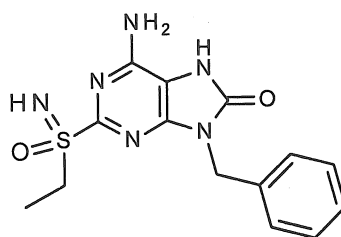
Tách hợp chất của **Ví dụ 1** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 1-A** (rửa giải nhanh hơn, 7,1 mg) và **Ví dụ 1-B** (rửa giải chậm hơn, 9,1 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05% DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak OJ-3.)

Ví dụ 1-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,06 (br. s., 1H), 7,27-7,36 (m, 5H), 6,98 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,06 (br. s., 1H), 3,18 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 319.

Ví dụ 1-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,06 (br. s., 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 6,98 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (br. s., 1H), 3,18 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 319.

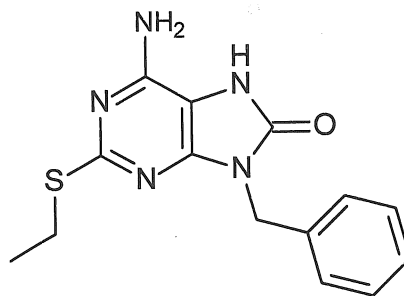
Ví dụ 2

6-amino-9-benzyl-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



2

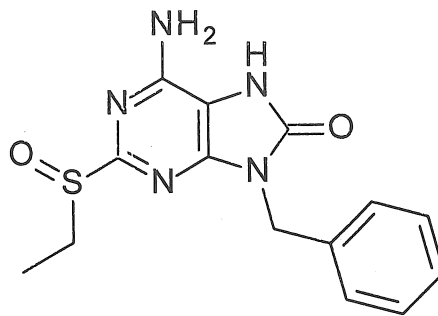
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7H-purin-8-on



2a

Hợp chất **2a** được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất ethyl bromua thay cho metyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7H-purin-8-on (500 mg, hợp chất **2a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 302.

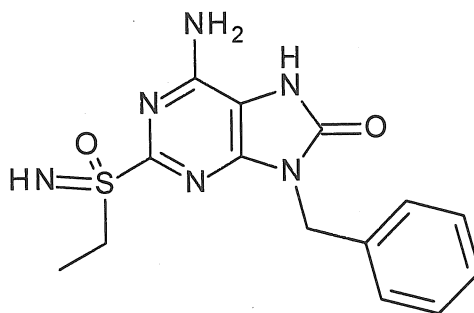
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfinyl-7H-purin-8-on



2b

Hợp chất **2b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **2a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7H-purin-8-on (300 mg, hợp chất **2b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 318.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

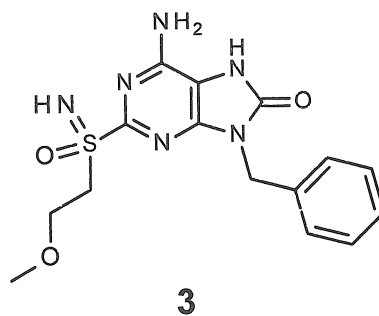


2

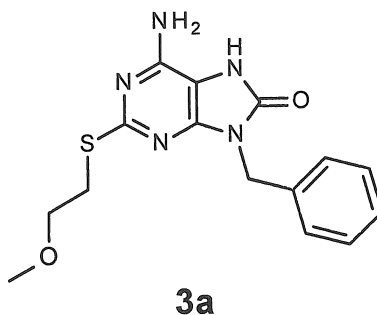
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **2b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(ethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (12 mg, hợp chất **2**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,43 (d, $J = 7,03$ Hz, 2H), 7,27-7,36 (m, 3H), 5,11 (s, 2H), 3,44-3,62 (m, 2H), 1,30 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 333.

Ví dụ 3

6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

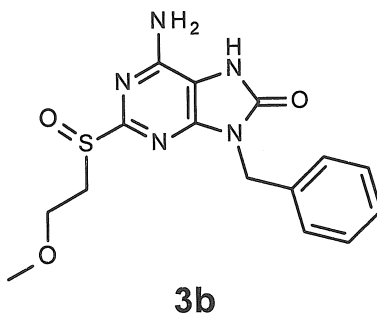


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfany)-7H-purin-8-on



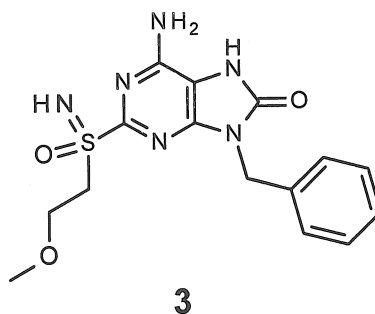
Hợp chất **3a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 2-bromoethyl methyl ete (TCI, catalô số: B1242-250G) thay cho methyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfany)-7H-purin-8-on (600 mg, hợp chất **3a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfinyl)-7H-purin-8-on



Hợp chất **3b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfany)-7H-purin-8-on (hợp chất **3a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfany-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxyethylsulfinyl)-7H-purin-8-on (350 mg, hợp chất **3b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 348.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-metoxyletylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-metoxyletylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **3b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-metoxyletylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (21 mg, **Ví dụ 3**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

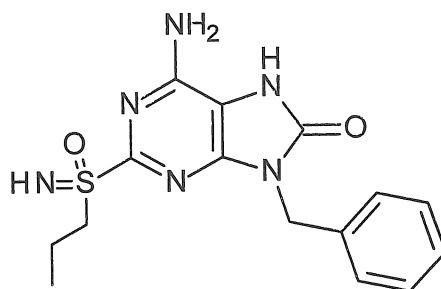
Tách hợp chất của **Ví dụ 3** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 3-A** (rửa giải nhanh hơn, 7,0 mg) và **Ví dụ 3-B** (rửa giải chậm hơn, 5,0 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak AS-3.)

Ví dụ 3-A: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,43 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 7,25-7,36 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

Ví dụ 3-B: ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44 (d, $J = 7,15$ Hz, 2H), 7,24-7,35 (m, 3H), 5,12 (s, 2H), 3,75-3,82 (m, 4H), 3,17 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 363.

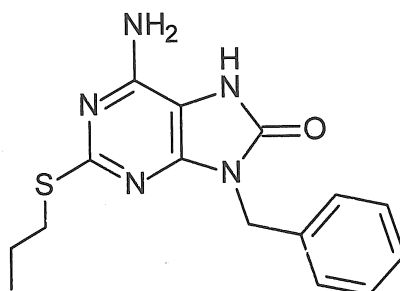
Ví dụ 4

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



4

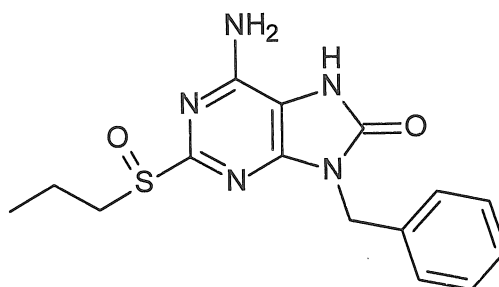
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfanyl)-7H-purin-8-on



4a

Hợp chất **4a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 1-bromopropan (TCI, catalô số: B0638-500G) thay cho metyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (240 mg, hợp chất **4a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316.

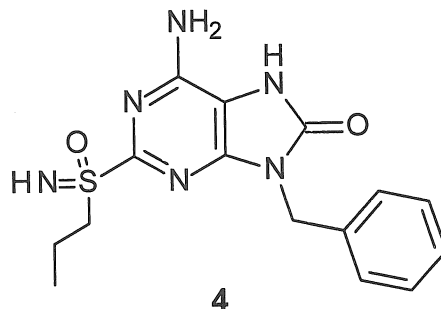
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on



4b

Hợp chất **4b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **4a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfinyl)-7H-purin-8-on (210 mg, hợp chất **4b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-propylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **4b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-methylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (80 mg, **Ví dụ 4**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,65 (br. s., 1H), 7,26-7,37 (m, 5H), 6,98 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,33 (t, $J = 7,53$ Hz, 2H), 1,55-1,74 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H) MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 347.

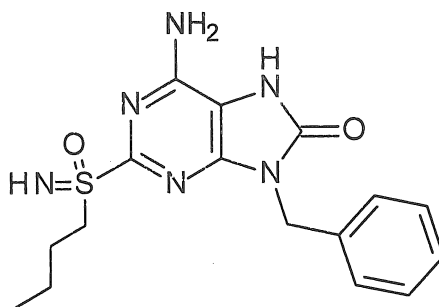
Tách hợp chất của **Ví dụ 4** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 4-A** (rửa giải chậm hơn, 500 mg) và **Ví dụ 4-B** (rửa giải nhanh hơn, 490 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak AS-3.)

Ví dụ 4-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,52 (br. s., 1H), 7,25-7,41 (m, 5H), 6,96 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,24-3,42 (m, 2H), 1,52-1,75 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H).

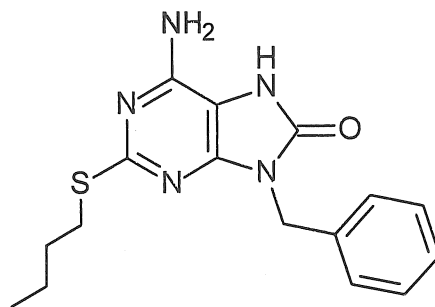
Ví dụ 4-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,01 (br. s., 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 6,97 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,26-3,41 (m, 2H), 1,56-1,73 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H).

Ví dụ 5

6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

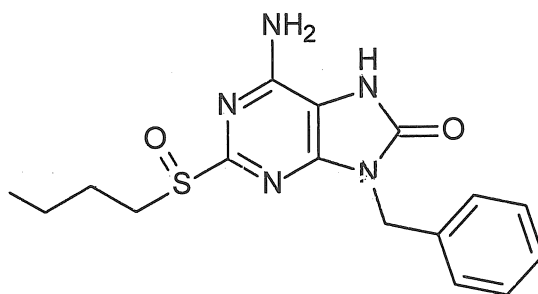
**5**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-butylsulfanyl-7H-purin-8-on

**5a**

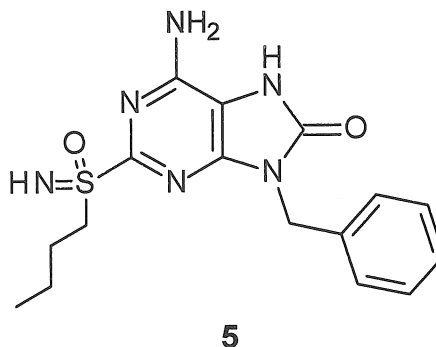
Hợp chất **5a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 1-bromobutan (TCI, catalô số: B560-500G) thay cho metyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-butylsulfanyl-7H-purin-8-on (600 mg, hợp chất **5a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-butylsulfinyl-7H-purin-8-on

**5b**

Hợp chất **5b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-butylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **5a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-butylsulfinyl)-7H-purin-8-on (400mg, hợp chất **5b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

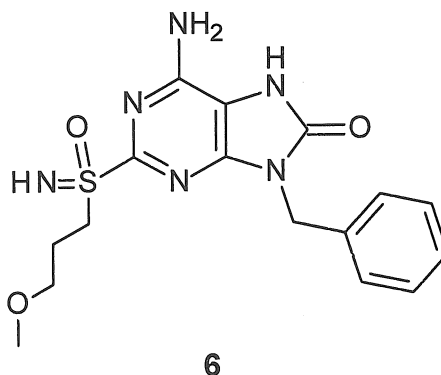
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



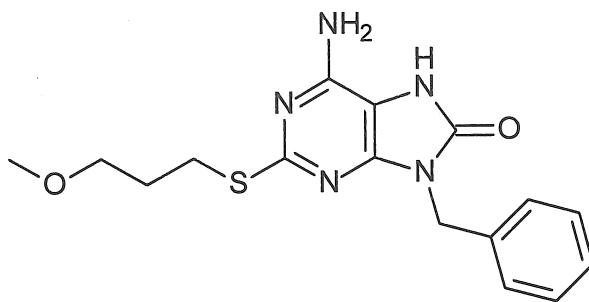
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-butylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **5b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-methylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (40 mg, Ví dụ **5**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 7,24-7,39 (m, 5H), 6,97 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,35-3,46 (m, 2H), 1,51-1,61 (m, 2H), 1,27-1,39 (m, 2H), 0,84 (t, $J = 7,34$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 361.

Ví dụ 6

6-amino-9-benzyl-2-(3-metoxypropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

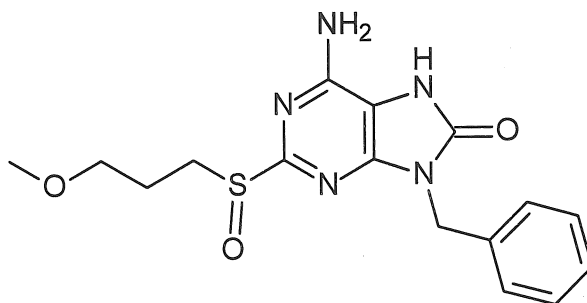


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(3-metoxypropylsulfanyl)-7H-purin-8-on

**6a**

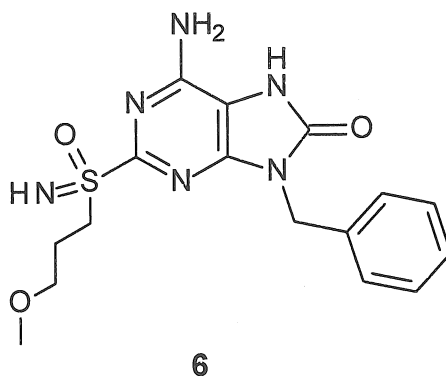
Hợp chất **6a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 1-bromo-3-metoxylpropan (TCI, catalô số: B3499-25G) thay cho methyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-metoxypylsulfanyl-7H-purin-8-on (220 mg, hợp chất **6a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 346.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(3-metoxypylsulfinyl)-7H-purin-8-on

**6b**

Hợp chất **6b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **6a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-metoxypylsulfinyl)-7H-purin-8-on (110 mg, hợp chất **6b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 362.

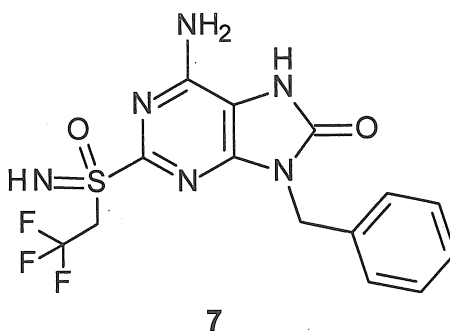
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



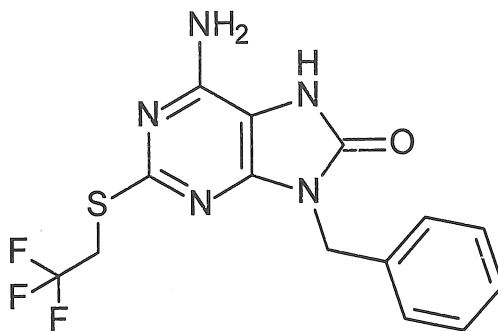
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxypropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **6b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-methylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-methoxypropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (20 mg, **Ví dụ 6**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 7,29-7,34 (m, 5H), 7,00 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,13 (s, 1H), 4,10 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 1,86 (m, 2H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 377.

Ví dụ 7

6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifluoethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

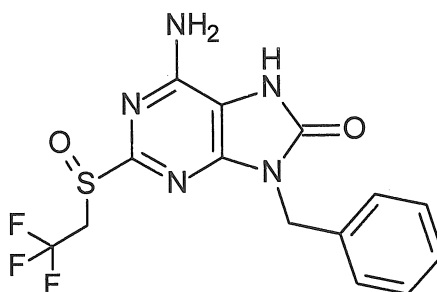


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifluoethylsulfanyl)-7H-purin-8-on

**7a**

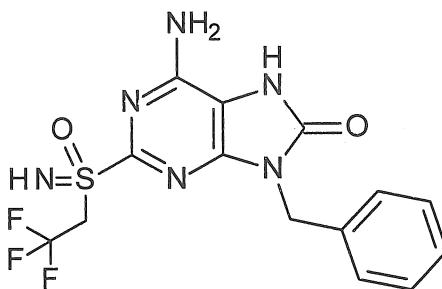
Hợp chất **7a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 2,2,2-trifloetyl iodua (TCI, catalô số: T1148-25G) thay cho methyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetyl)sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **7a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetylsulfinyl)-7*H*-purin-8-on

**7b**

Hợp chất **7b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2,2,2-trifloetylsulfanyl sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **7a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetylsulfinyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **7b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

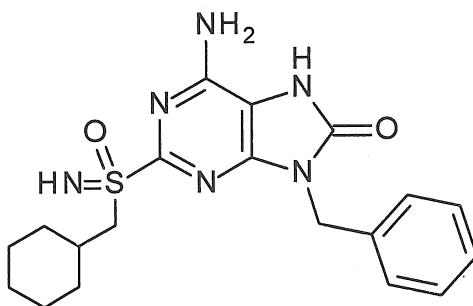


7

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifluoethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **7b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-methylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifluoethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (20 mg, **Ví dụ 7**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,59 (br. s., 1H), 7,25-7,37 (m, 5H), 7,06 (br. s., 2H), 4,95-5,01 (m, 3H), 4,85 (qd, $J = 10,02, 15,37$ Hz, 1H), 4,63 (qd, $J = 9,92, 15,40$ Hz, 1H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 387.

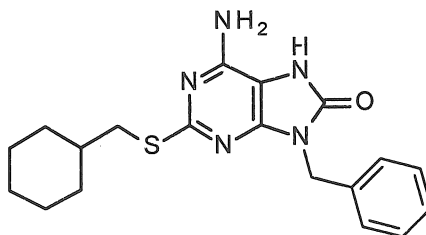
Ví dụ 8

6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmethylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



8

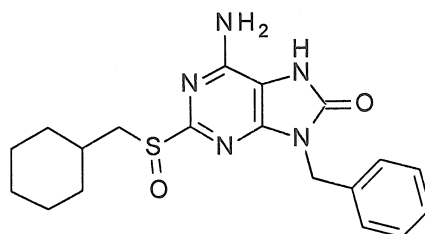
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmethylsulfanyl)-7H-purin-8-on



8a

Hợp chất **8a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất xyclohexylmetyl bromua (TCI, catalô số: B1708-25G) thay cho metyl iodua. Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-xyclohexylmetylsulfanyl-7H-purin-8-on (260 mg, hợp chất **8a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 370.

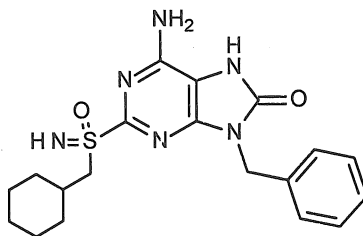
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmetylsulfinyl)-7H-purin-8-on



8b

Hợp chất **8b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-xyclohexylmetylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **8a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-xyclohexylmetylsulfinyl)-7H-purin-8-on (120 mg, hợp chất **8b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 386.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmetylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



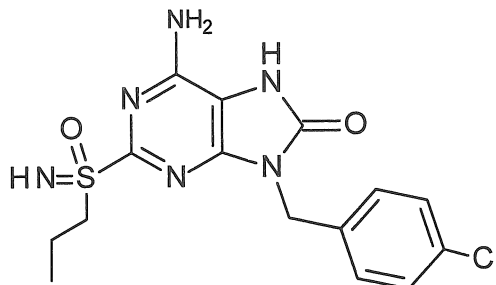
8

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(2-xyclohexylmetylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **8b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmetylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (40 mg, Ví dụ 8) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,59 (br. s., 1H), 7,27-7,33 (m, 5H), 6,97 (br. s., 2H), 4,97 (s, 2H), 4,03 (s, 1H),

3,26-3,29 (m, 2H), 1,54-1,86 (m, 5H), 0,89-1,12 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

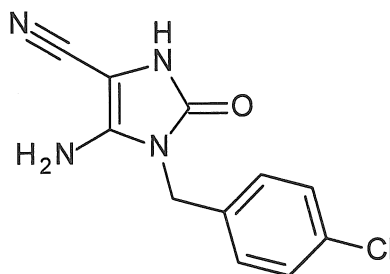
Ví dụ 9

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



9

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril

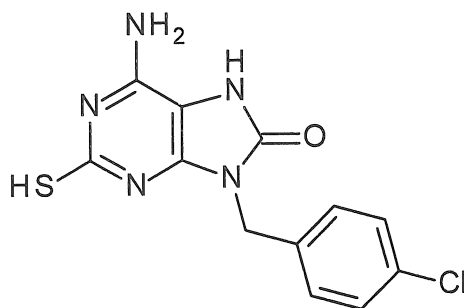


9a

Bổ sung (4-clophenyl)metylamin (8,5 g, 60 mmol, Accela ChemBio Inc, catalô số: SY004062-25g) và DIPEA (12,4 g, 96 mmol) trong THF khô (80 mL) vào dung dịch của triphosgen (5,9 g, 20 mmol) trong THF khô (40 mL) ở nhiệt độ -80°C. Dung dịch này được khuấy ở nhiệt độ -80°C trong 15 phút. Bổ sung dung dịch aminomalononitril *p*-toluensulfonat (15,2 g, 60 mmol, TCI, catalô số: A1119-25G) và DIPEA (6,2 g, 48 mmol) trong THF khô (40 mL) ở nhiệt độ -80°C. Sau khi khuấy ở RT trong 24 giờ, phản ứng này được cô *trong chân không* và phần cặn được phân bố giữa hỗn hợp của EtOAc (300 mL) và nước (150 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối (50 mL) hai lần, và được chiết bằng dung dịch natri hydroxit (50 mL, 1 N) hai lần. Lớp dung dịch natri hydroxit được thu gom được trung hòa bằng 10% trọng lượng dung dịch natri hydro sulfat và được chiết bằng EtOAc. Sau đó lớp hữu cơ được tách ra được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan,

được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được nghiền mịn bằng dietyl ete và sau đó hỗn hợp này được lọc để tạo ra 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril (8,0 g, hợp chất **9a**) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 249.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on

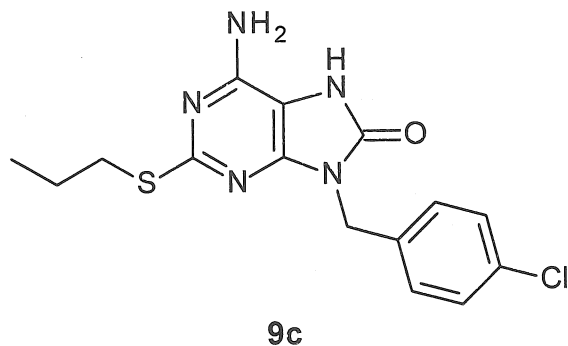


9b

Bổ sung benzoylisothioxyanat (11,5 g, 70,4 mmol, TCI, catalô số: A11596-100G) từng giọt vào dung dịch của 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril (8,0 g, 32,0 mmol, hợp chất **9a**) trong THF (100 mL). Sau khi khuấy ở RT trong 12 giờ, hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*. Phần cặn được nghiền mịn trong dietyl ete (100 mL) và chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc.

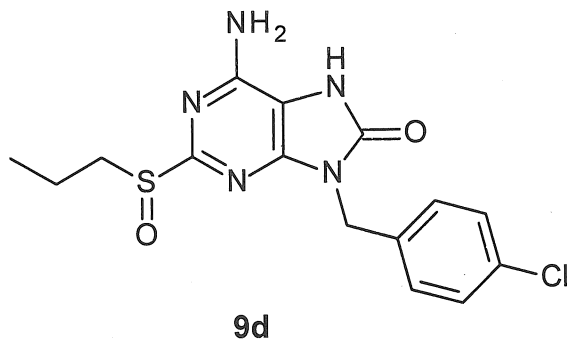
Bổ sung natri hydroxit (30 mL, 2 N) vào dung dịch của chất kết tủa thu được trong THF (300 mL). Hỗn hợp này được hồi lưu trong 50 giờ, và sau đó được axit hóa đến pH=3 bằng 10% trọng lượng dung dịch natri hydro sulfat trong nước. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc để tạo ra sản phẩm thô 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **9b**) dưới dạng chất rắn màu vàng (6,4 g). Sản phẩm này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



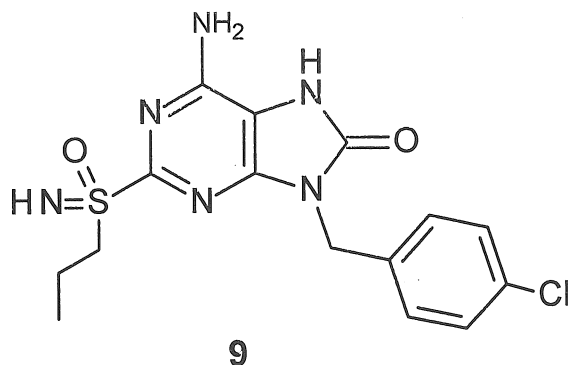
Hợp chất **9c** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất *n*-propyl bromua và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9b**) thay cho metyl iodua và 6-amino-9-phenylmetyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (800 mg, hợp chất **9c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **9d** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9c**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (150 mg, hợp chất **9d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9d**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-metylsulfiny)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (25 mg, **Ví dụ 9**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,60 (br. s, 1H), 7,32-7,42 (m, 4H), 6,98 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,25-3,41 (m, 2H), 1,56-1,68 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 381.

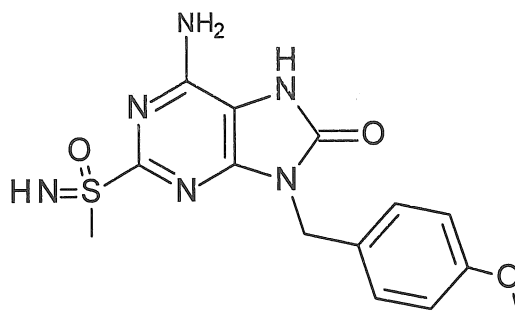
Tách hợp chất của **Ví dụ 9** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 9-A** (rửa giải nhanh hơn, 21 mg) và **Ví dụ 9-B** (rửa giải chậm hơn, 10 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak OJ-3.)

Ví dụ 9-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,63 (br. s, 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 6,99 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (br. s, 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 381.

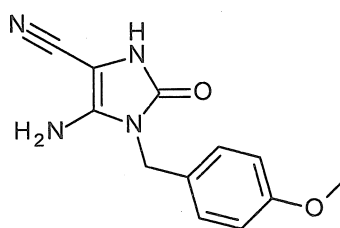
Ví dụ 9-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,63 (br. s, 1H), 7,34-7,41 (m, 4H), 6,99 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,05 (br. s, 1H), 3,29-3,38 (m, 2H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 381.

Ví dụ 10

6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

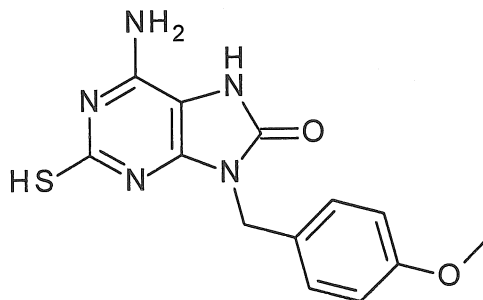
**10**

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril

**10a**

Hợp chất **10a** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-metoxyphephenyl)metylamin thay cho 4-clophenylmetylamin. Hợp chất 4-amino-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (7,5g, hợp chất **10a**) được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 245.

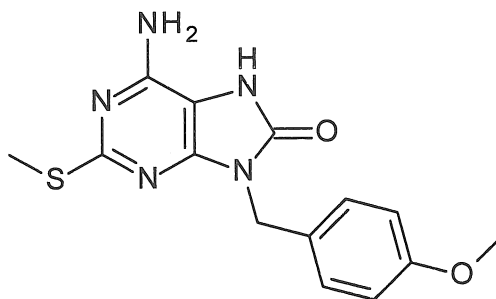
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxyphephenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on

**10b**

Hợp chất **10b** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-3-[(4-metoxyphephenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp

chất **10a**) thay cho 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **9a**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (11,4 g, hợp chất **10b**) được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 304.

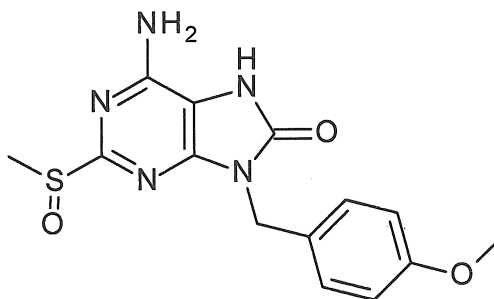
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



10c

Hợp chất **10c** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **10b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,3 g, hợp chất **10c**) được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 318.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on

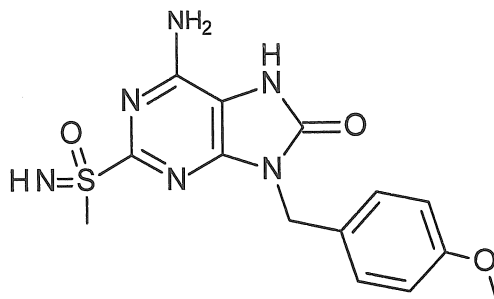


10d

Hợp chất **10d** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **10c**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**).

Hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (130 mg, hợp chất **10d**) được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

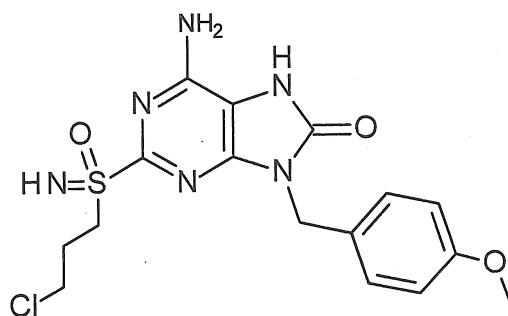


10

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **10d**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (10 mg, **Ví dụ 10**) được điều chế dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (br. s, 1H), 7,32 (t, *J* = 6,41 Hz, 2H), 6,95 (br. s, 2H), 6,89 (t, *J* = 6,38 Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,21 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 349.

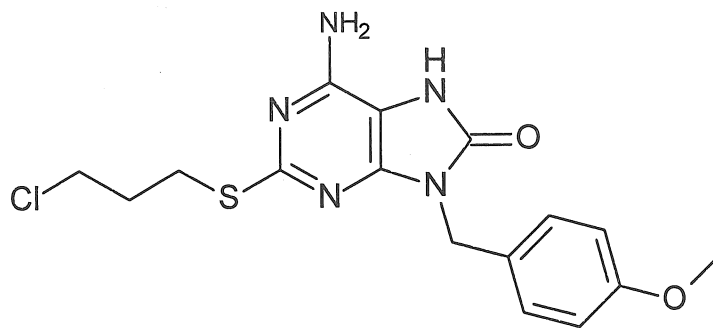
Ví dụ 11

6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on



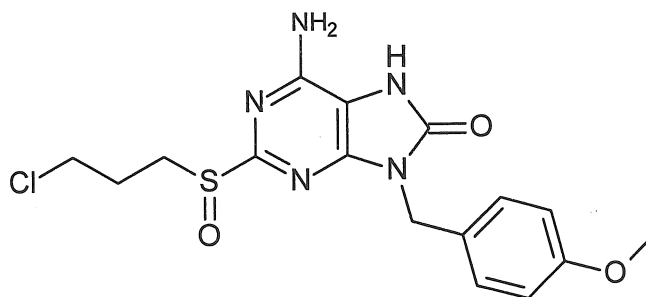
11

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfanyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on

**11a**

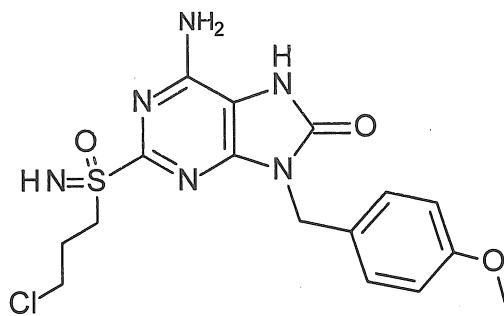
Hợp chất **11a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 1-bromo-3-clo-propan và 6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-cn (hợp chất **10b**) thay cho metyl iodua và 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfanyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (3,2 g, hợp chất **11a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 380.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfanyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on

**11b**

Hợp chất **11b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfanyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (hợp chất **11a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfanyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (1,3 g, hợp chất **11b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 396.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on

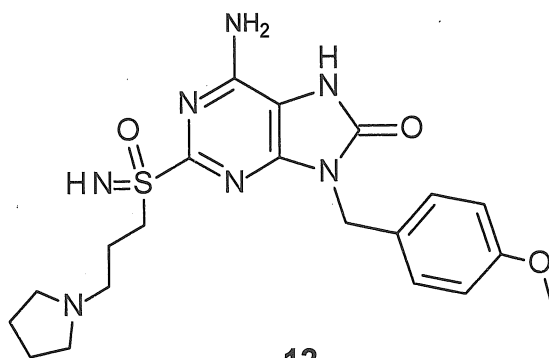


11

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfinyl)-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (hợp chất **11b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-metylsulfanyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (40 mg, **Ví dụ 11**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,53 (br. s, 1H), 7,32 (t, $J = 6,41$ Hz, 2H), 6,95 (br. s, 2H), 6,89 (t, $J = 6,38$ Hz, 2H), 4,89 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,89 (m, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,52 (m, 2H), 2,13 (m, 2H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 411.

Ví dụ 12

6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-(3-pyrolidin-1-ylpropylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



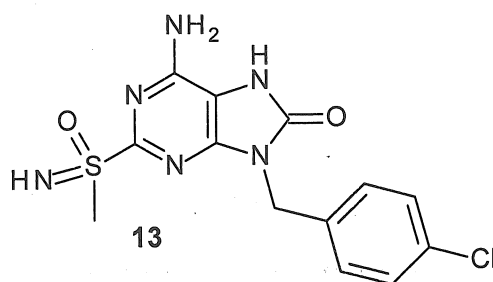
12

Bổ sung pyrrolidin (0,9 mL, 11,0 mmol) từng giọt vào dung dịch của 6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (150 mg, hợp chất **11**) trong DMSO (5 mL). Hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 80°C trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra được pha loãng bằng nước muối (60 mL), được chiết bằng EtOAc (60 mL) ba lần. Lớp hữu cơ được thu gom, được rửa bằng nước muối, được làm khô bằng

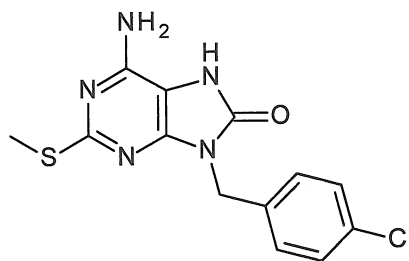
natri sulfat và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 6-amino-9-[(4-metoxypheyl)metyl]-2-(3-pyrolidin-1-ylpropylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (26 mg, Ví dụ 12) dưới dạng chất rắn màu nâu nhạt. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,88 (br. s, 1H), 7,29 (t, $J = 6,41$ Hz, 2H), 7,05 (br. s, 2H), 6,88 (t, $J = 6,38$ Hz, 2H), 4,88 (s, 2H), 3,72 (m, 4H), 2,52 (m, 4H), 2,45 (m, 4H), 1,84 (m, 2H), 1,67 (m, 4H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 446.

Ví dụ 13

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

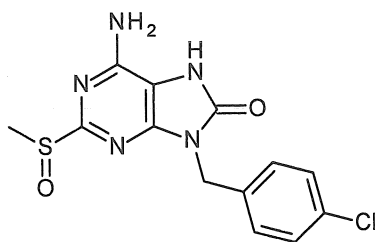


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



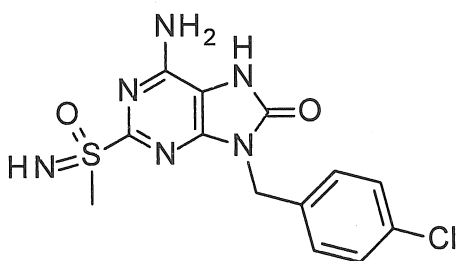
Hợp chất **13a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,2 g, hợp chất **13a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 322.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on

**13b**

Hợp chất **13b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **13a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (148 mg, hợp chất **13b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 338.

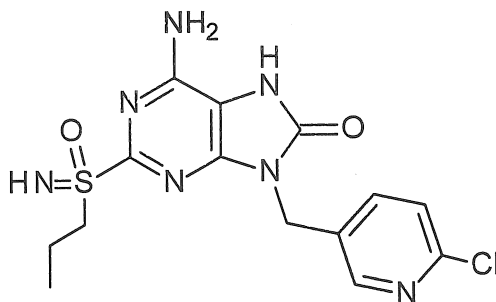
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

**13**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **13b**) thay cho using 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-metylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (7 mg, Ví dụ **13**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (br. s, 1H), 7,36-7,51 (m, 4H), 6,98 (br. s, 2H), 4,96 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,18 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 353.

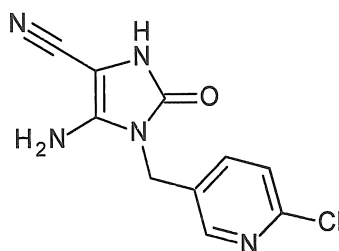
Ví dụ 14

6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



14

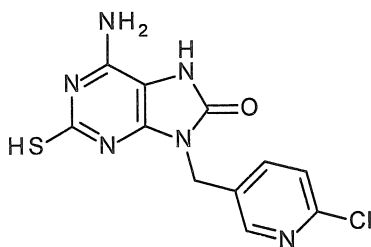
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril



14a

Hợp chất **14a** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (6-clo-3-pyridyl)metanamin (Alfa Aesar (China) Co., Ltd., catalô số: L19283-25 g) thay cho (4-clophenyl)metylamin. Hợp chất 4-amino-3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril (7,8 g, hợp chất **14a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 250.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on

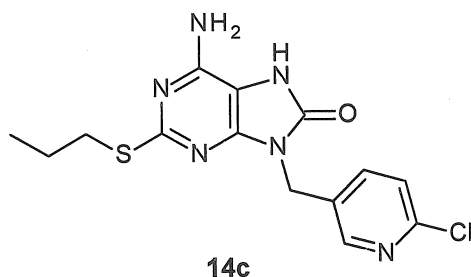


14b

Hợp chất **14b** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-3-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **14a**) thay cho 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1H-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **9a**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on

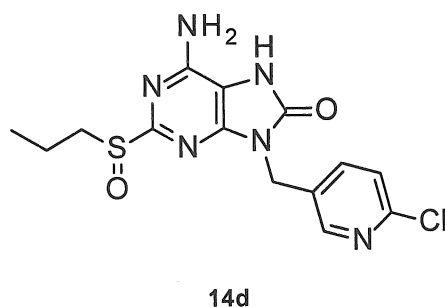
(1,1 g, hợp chất **14b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 309.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



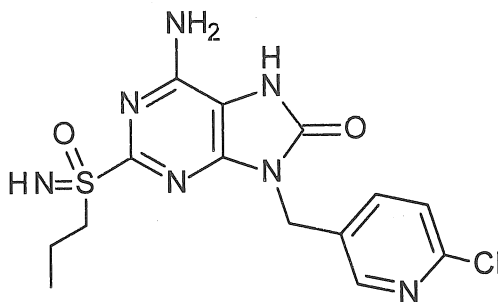
Hợp chất **14c** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **14b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (750 mg, hợp chất **14c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 351.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on

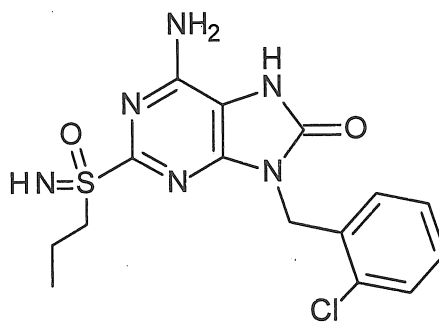


Hợp chất **14d** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **14c**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (750 mg, hợp chất **14d**). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

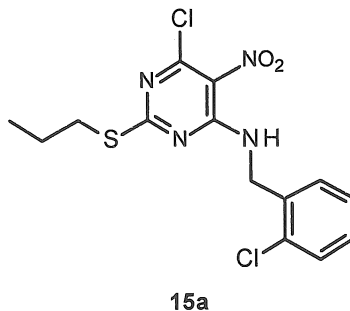
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**14**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfany-7*H*-purin-8-on (hợp chất **14d**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (4 mg, **Ví dụ 14**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,80 (br. s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 2,4, 8,0 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,04 (br. s, 2H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,24-3,43 (m, 2H), 1,53-1,73 (m, 2H), 0,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M⁺H)⁺]: 382.

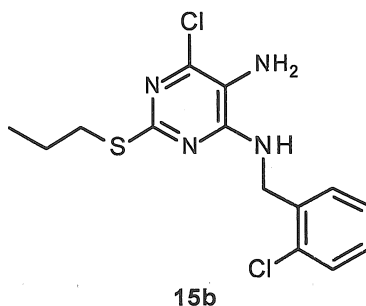
Ví dụ 15**6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on****15**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



Bổ sung dung dịch (2-clophenyl)metylamin (5,5 g, 39 mmol) trong THF (50 mL) vào dung dịch của 4, 6-diclo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin (10 g, 37,0 mmol, J & K scientific, catalô số: J92_090911_25G) và DIPEA (5,8 g, 45 mmol) trong THF (200 mL) ở -78°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 2 giờ. Hỗn hợp tạo ra được cô, được chiết bằng EtOAc. Pha hữu cơ được rửa bằng nước, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột được rửa giải bằng PE/ EtOAc từ 20/1 đến 5/1 (V/V) để tạo ra 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (11 g, hợp chất **15a**) dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 373.

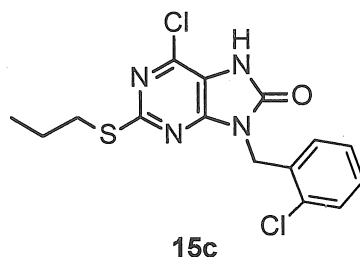
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



Bổ sung bụi Zn (9,5 g, 147 mmol) thành các phần nhỏ vào dung dịch của 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (11 g, 29,5 mmol, hợp chất **15a**) và HOAc (17,7 g, 295 mmol) trong THF (400 mL) ở 0°C . Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ này trong 12 giờ và lọc. Phần dịch lọc được bazơ hóa bằng NaHCO_3 , được chiết bằng DCM, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô *trong chân không* để tạo ra 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-

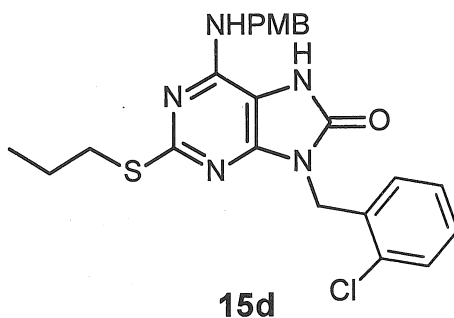
propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (9,0 g, hợp chất **15b**). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



Bổ sung CDI (21 g, 131 mmol) vào dung dịch của 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-điamin (9,0 g, 26,2 mmol, hợp chất **15b**) trong THF (800 mg). Phản ứng này được giữ ở nhiệt độ 80°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống RT, và sau đó được cô *trong chân không*. Phần cặn được pha loãng bằng nước (100 mL), được chiết bằng EtOAc (125 mL) hai lần, được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng cột được rửa giải bằng PE / EtOAc từ 10/1 đến 1:1 (V/V) để tạo ra 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (9,5 g, hợp chất **15c**) dưới dạng chất rắn màu xám. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

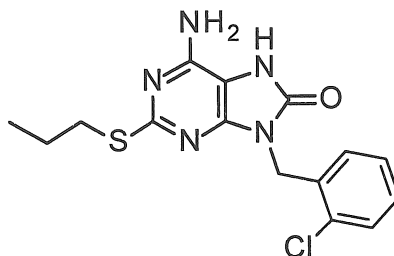
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



Bổ sung PMBNH₂ (36 g, 262 mmol) vào dung dịch của 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (9,0 g, 26,2 mmol, hợp chất **15c**) trong *n*-BuOH (200 mL). Phản ứng này được khuấy ở nhiệt độ 130°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 20°C, được rót vào PE. Chất kết tủa tạo

thành được thu gom bằng cách lọc để tạo ra hợp chất 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on dưới dạng chất rắn màu trắng (10,2 g, hợp chất **15d**). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

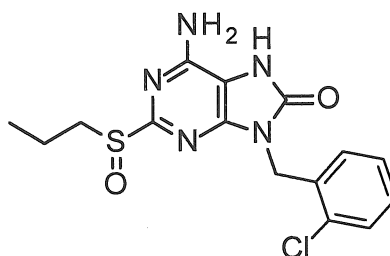
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



15e

9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,0 g, 4,2 mmol, hợp chất **15d**) được hòa tan trong TFA (10 mL) và được khuấy ở 60°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được cô *trong chân không*, và được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO₃. Chất kết tủa tạo ra được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế để tạo ra hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (600 mg, hợp chất **15e**). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on

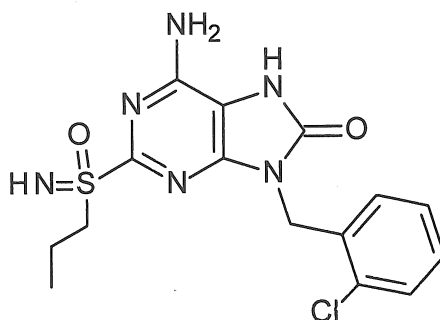


15f

Bổ sung *m*-CPBA (221 mg, 1,29 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (300 mg, 0,86 mmol, hợp chất **15e**) trong THF (7 mL) ở 0°C và hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 15 phút. Hỗn hợp này được lọc, và được rửa bằng THF (1 mL) ba lần. Chất rắn được thu gom được đồng bay hơi với toluen hai lần để tạo ra hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (150 mg, hợp chất **15f**) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

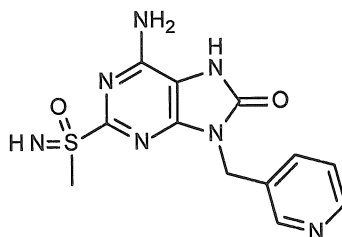


15

Bổ sung NaN₃ (53 mg, 0,81 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (100 mg, 0,27 mmol, hợp chất **15f**) trong chất phản ứng Eaton (1 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 60°C trong 0,5 giờ. Bổ sung hỗn hợp phản ứng này vào nước đá và được bazơ hóa bằng dung dịch amoni hydroxit 0,88 N, được chiết bằng *n*-BuOH (10 mL) bốn lần và được cô trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (35 mg, Ví dụ **15**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,78 (br. s., 1H), 7,51-7,49 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 2H), 7,14-7,12 (m, 1H), 7,04 (br. s., 2H), 5,05 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,35-3,24 (m, 2H), 1,62-1,55 (m, 2H), 0,86 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 381.

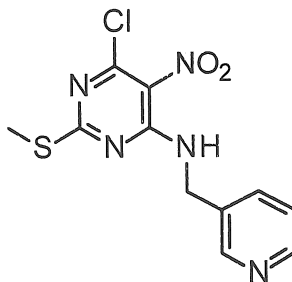
Ví dụ 16

6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



16

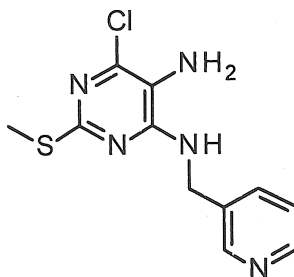
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin



16a

Hợp chất **16a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4-pyridylmetylamin và 4,6-diclo-2-metylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin (J & K scientific, catalô số: J92-058972-5G) thay cho (2-clophenyl)metylamin và 4,6-diclo-2-propylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin. Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin (hợp chất **16a**), chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

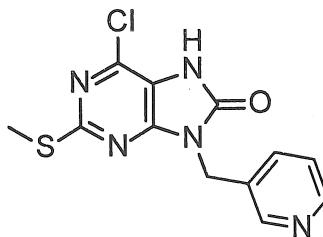
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin



16b

Hợp chất **16b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin (hợp chất **16a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (700 mg, hợp chất **16b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

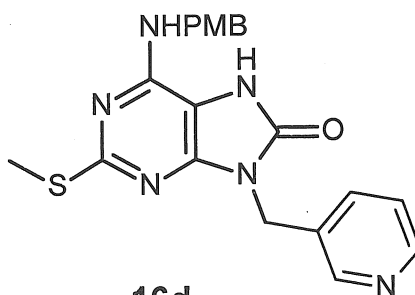
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



16c

Hợp chất **16c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(3-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **16b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (600 mg, hợp chất **16c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 308.

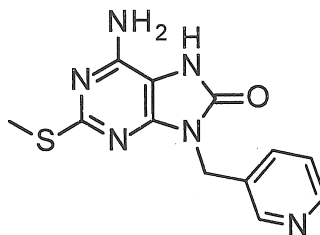
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



16d

Hợp chất **16d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **16c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (620 mg, hợp chất **16d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 409.

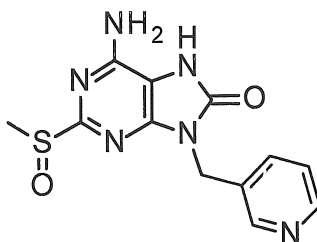
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



16e

Hợp chất **16e** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **16d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (380 mg, hợp chất **16e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289.

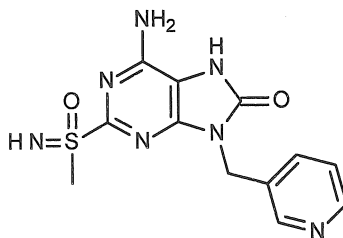
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



16f

Hợp chất **16f** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 6** bằng cách sử dụng 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **16e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (105 mg, hợp chất **16f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



16

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (200 mg, hợp chất **16f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (38,2 mg, **Ví dụ 16**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 5,02$ Hz, 1H), 7,00 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (br. s, 1H), 3,19 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 320.

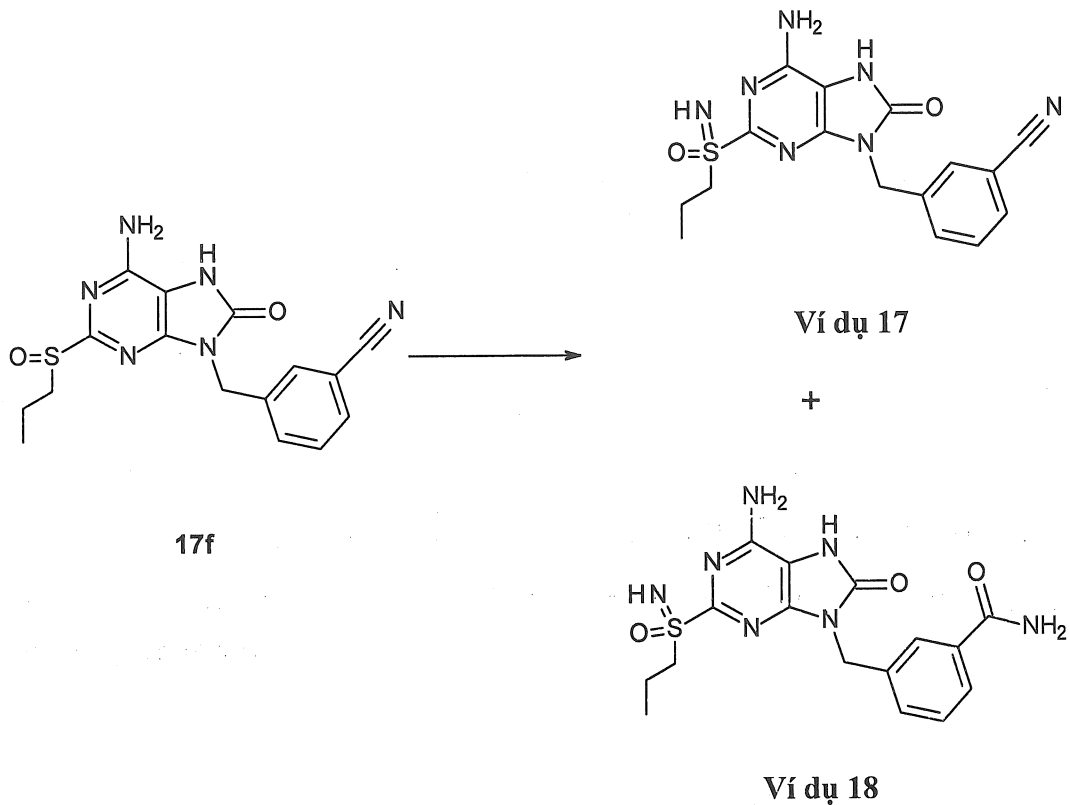
Tách hợp chất của **Ví dụ 16** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 16-A** (rửa giải nhanh hơn, 5,0 mg) và **Ví dụ 16-B** (rửa giải chậm hơn, 7,1 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak OJ-3.)

Ví dụ 16-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 5,02$ Hz, 1H), 7,00 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (br. s, 1H), 3,19 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 320.

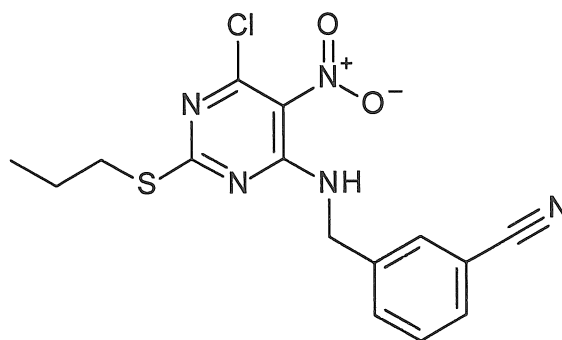
Ví dụ 16-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,63 (s, 1H), 8,50 (d, $J = 4,52$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 8,03$ Hz, 1H), 7,38 (dd, $J = 7,78, 5,02$ Hz, 1H), 7,00 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,11 (br. s, 1H), 3,19 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 320.

Ví dụ 17 và Ví dụ 18

3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril (hợp chất 17) và 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzamid (hợp chất 18)



Bước 1: Điều chế hợp chất 3-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino] metyl]benzonitril

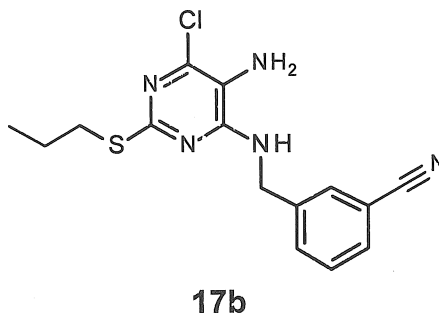


17a

Hợp chất 17a được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 3-(aminometyl)benzonitril thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 3-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (2,75g, hợp

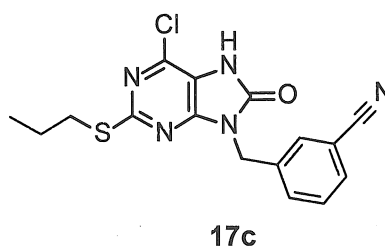
chất **17a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 364.

Bước 2: Điều chế hợp chất 3-[[5-amino-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril



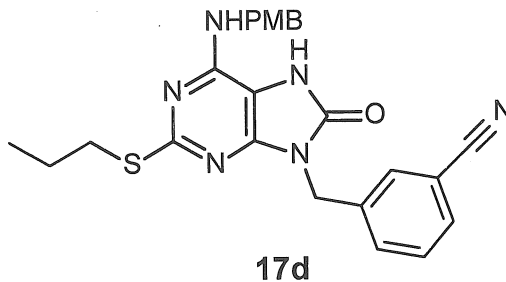
Hợp chất **17b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất 3-[[6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (hợp chất **17a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 3-[[5-amino-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (1,1 g, hợp chất **17b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 334.

Bước 3: Điều chế hợp chất 3-[(6-clo-2-propylsulfanyl-8-oxo-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril



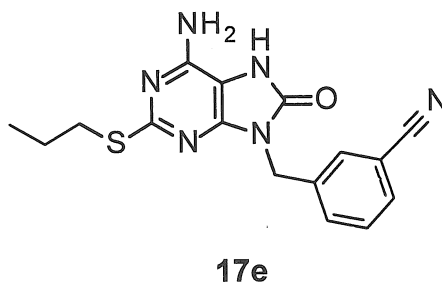
Hợp chất **17c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 3-[[5-amino-6-clo-2-methylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (hợp chất **17b**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 3-[(6-clo-2-methylsulfanyl-8-oxo-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril (700 mg, hợp chất **17c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 360.

Bước 4: Điều chế hợp chất 3-[[6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-8-oxo-7H-purin-9-yl)methyl]benzonitril



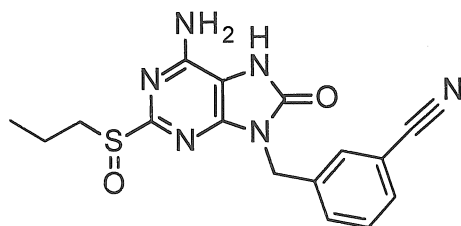
Hợp chất **17d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 3-[(6-clo-2-methylsulfanyl-8-oxo-7H-purin-9-yl)methyl]benzonitril (hợp chất **17c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 3-[[6-[(4-metoxyphenyl) methylamino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzonitril (900 mg, hợp chất **17d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

Bước 5: Điều chế hợp chất 3-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl] benzonitril



Hợp chất **17e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 3-[[6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-8-oxo-7H-purin-9-yl)methyl]benzonitril (hợp chất **17d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)methyl]-6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 3-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzonitril (600 mg, hợp chất **17e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 341.

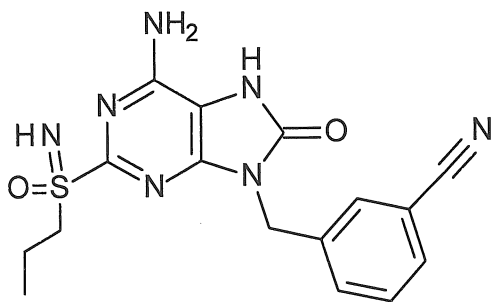
Bước 6: Điều chế hợp chất 3-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7H-purin-9-yl)metyl] benzonitril



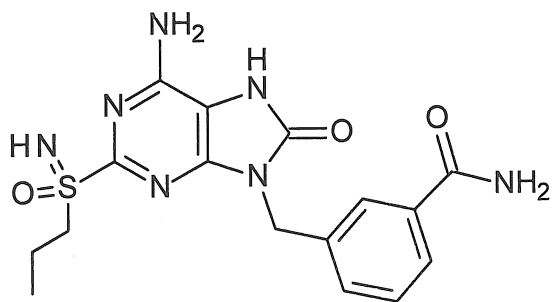
17f

Hợp chất 17f được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất 17e) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15e). Hợp chất 3-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril (610 mg, hợp chất 17f) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 357.

Bước 7: Điều chế hợp chất 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril (hợp chất 17) và 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzamid (hợp chất 18)



17



18

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (270 mg, hợp chất 17f) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15f). Hợp chất 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril (5 mg, Ví dụ 17) và 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-

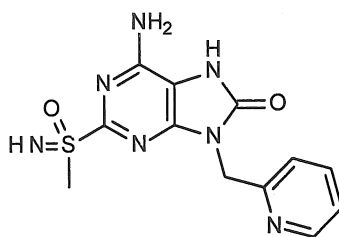
7*H*-purin-9-yl]methyl]benzamid (41 mg, **Ví dụ 18**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

Hợp chất **17**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,62 (br. s, 1H), 7,76-7,80 (m, 2H), 7,66 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53-7,57 (m, 1H), 6,99 (br. s, 2H), 5,02 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,28-3,31 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 372.

Hợp chất **18**: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,85 (br. s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,77 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,47 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,37-7,42 (m, 2H), 7,06 (br. s, 2H), 5,00 (s, 2H), 4,01 (s, 1H), 3,28-3,30 (m, 2H), 1,55-1,67 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) [$(\text{M}^+\text{H})^+$]: 390.

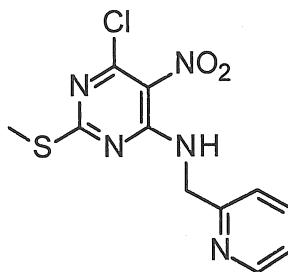
Ví dụ 19

6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



19

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin

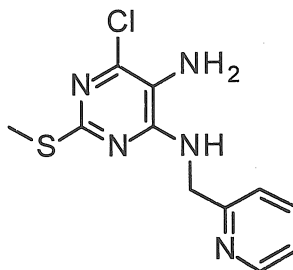


19a

Hợp chất **19a** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15**, **Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất 2-pyridylmetylamin và 4,6-diclo-2-metylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin thay cho (2-clophenyl) metylamin và 2-clophenylmetylamin và 4,6-diclo-2-propylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin. Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-

4-amin (4,64 g, hợp chất **19a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

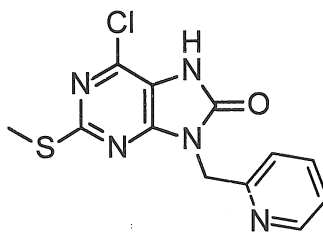
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-N4-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin



19b

Hợp chất **19b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-N-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin (hợp chất **19a**) thay cho 6-clo-N-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-N4-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (2,3 g, hợp chất **19b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

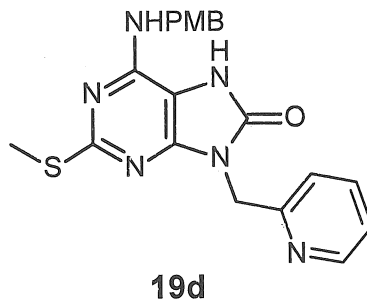
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



19c

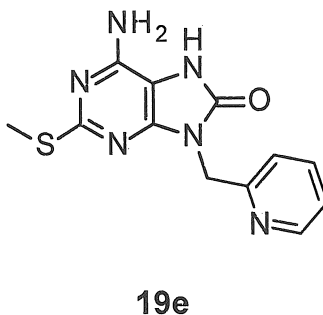
Hợp chất **19c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-N4-(2-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **19b**) thay cho 6-clo-N-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (2,0 g, hợp chất **19c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



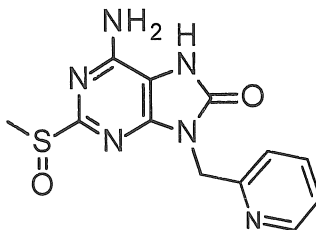
Hợp chất **19d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **19c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (2,0 g, hợp chất **19d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **19e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **19d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (1,14 g, hợp chất **19e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 289.

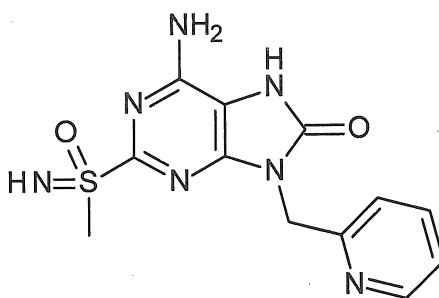
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



19f

Hợp chất **19f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **19e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (280 mg, hợp chất **19f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

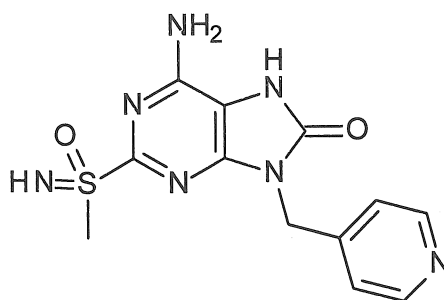
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



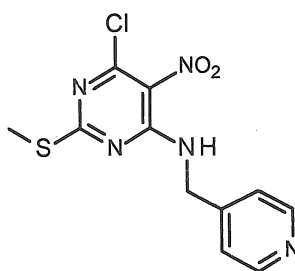
19

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **19f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (50 mg, Ví dụ 19) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,47 (d, *J* = 4,27 Hz, 1H), 7,77 (td, *J* = 7,65, 1,51 Hz, 1H), 7,24-7,33 (m, 2H), 7,19 (br. s., 2H), 5,09 (s, 2H), 4,00 (br. s., 1H), 3,11 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

Ví dụ 20

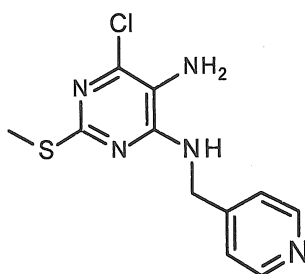
6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on**20**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin

**20a**

Hợp chất **20a** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất 4-pyridylmetylamin và 4,6-diclo-2-metylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin thay cho (2-clophenyl) metylamin và 4,6-diclo-2-propylsulfanyl-5-nitro-pyrimidin. Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin (1,0 g, hợp chất **20a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 312.

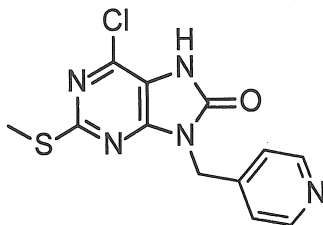
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin

**20b**

Hợp chất **20b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-5-nitro-*N*-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4-amin (hợp chất **20a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-

amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (900 mg, hợp chất **20b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

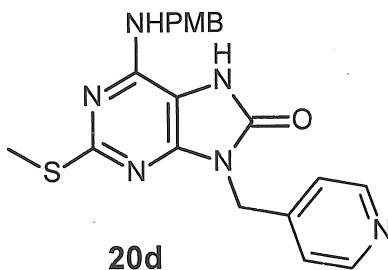
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



20c

Hợp chất **20c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-*N*4-(4-pyridylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **20b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (620 mg, hợp chất **20c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 308.

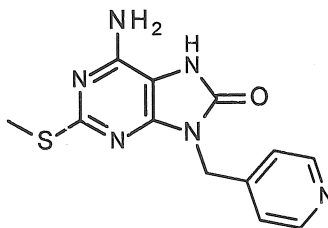
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



20d

Hợp chất **20d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **20c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on (700 mg, hợp chất **20d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

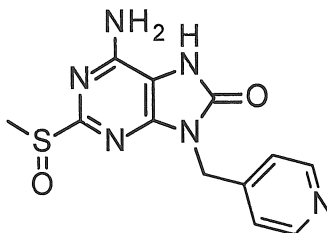
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



20e

Hợp chất **20e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **20d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (450 mg, hợp chất **20e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 289.

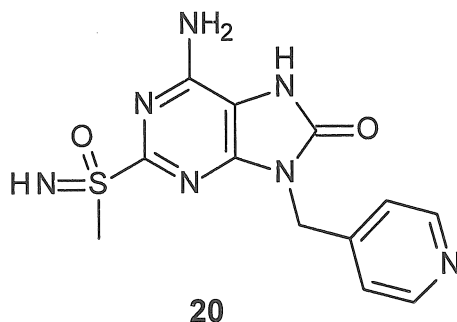
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



20f

Hợp chất **20f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfanyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **20e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (160 mg, hợp chất **20f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 305.

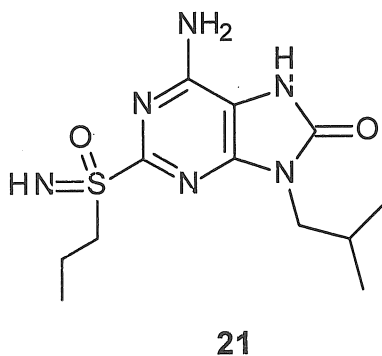
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on



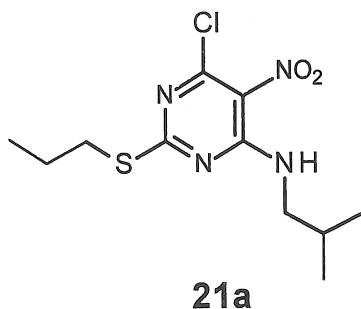
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-metylsulfinyl-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (200 mg, hợp chất **20f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on (27 mg, Ví dụ **20**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,52 (d, $J = 5,77$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 5,52$ Hz, 2H), 7,05 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,16 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 320.

Ví dụ 21

6-amino-9-isobutyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

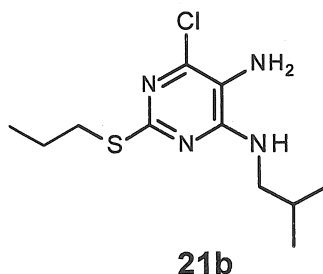


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-isobutyl-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



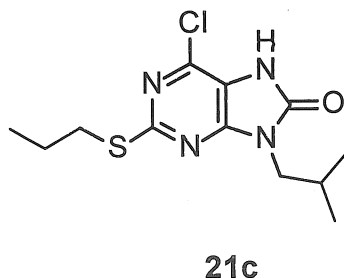
Hợp chất **21a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2-metylpropan-1-amin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-isobutyl-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **21a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 305.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-isobutyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



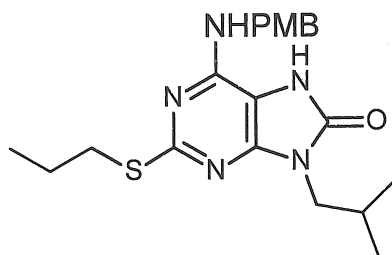
Hợp chất **21b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-isobutyl-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **21a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-isobutyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,5 g, hợp chất **21b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 275.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-isobutyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



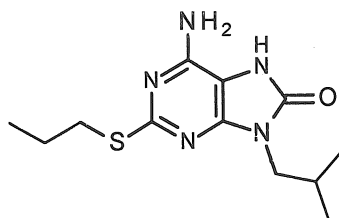
Hợp chất **21c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-isobutyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **21b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-isobutyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (850 mg, hợp chất **21c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 301.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-isobutyl-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**21d**

Hợp chất **21d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-isobutyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **21c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-isobutyl-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (570 mg, hợp chất **21d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 402.

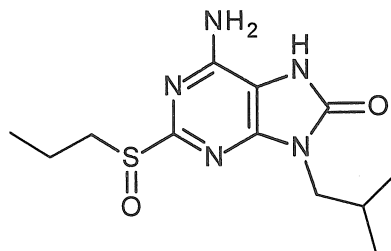
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**21e**

Hợp chất **21e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-isobutyl-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **21d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-

propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (300 mg, hợp chất **21e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 282.

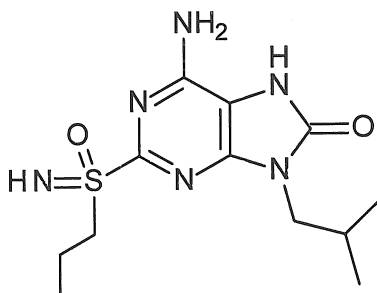
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on



21f

Hợp chất **21f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **21e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (125 mg, hợp chất **21f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 298.

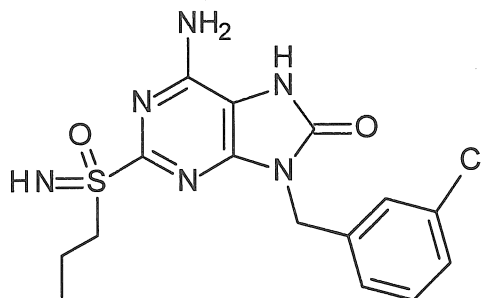
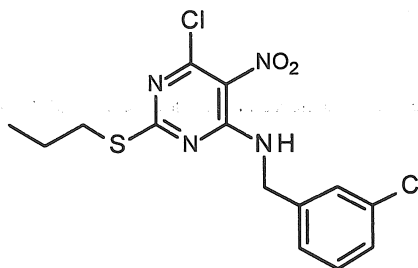
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmetyl)-7*H*-purin-8-on



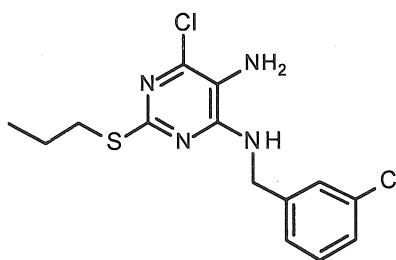
21

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **21f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-9-isobutyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (65,8 mg, Ví dụ 21) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,46 (s, 1H), 6,92 (br. s., 2H), 4,00 (s, 1H), 3,59 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,32-3,38 (m, 2H), 2,15 (m, 1H), 1,65-1,73 (m, 2H), 0,97 (t, *J* = 73 Hz, 3H), 0,86 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 313.

Ví dụ 22

6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on**22****Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-N-[(3-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin****22a**

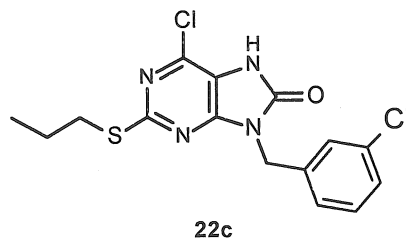
Hợp chất **22a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (3-clophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-N-[(3-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (13,9 g, hợp chất **22a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-N4-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin**22b**

Hợp chất **22b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-N-[(3-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin

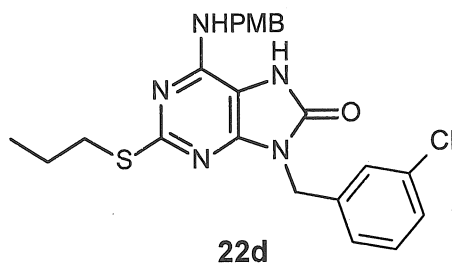
(hợp chất **22a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (13,0 g, hợp chất **22b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



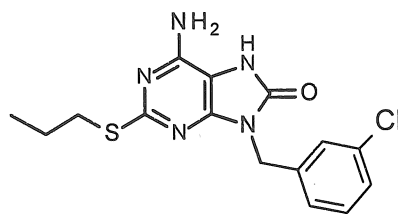
Hợp chất **22c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **22b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (13,0 g, hợp chất **22c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(3-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **22d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **22c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(3-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (6,0 g, hợp chất **22d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 470.

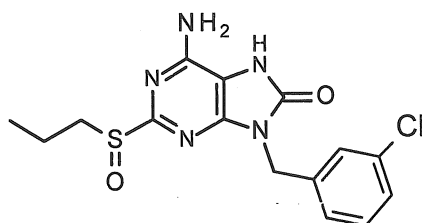
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



22e

Hợp chất **22e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(3-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **22d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (300 mg, hợp chất **22e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

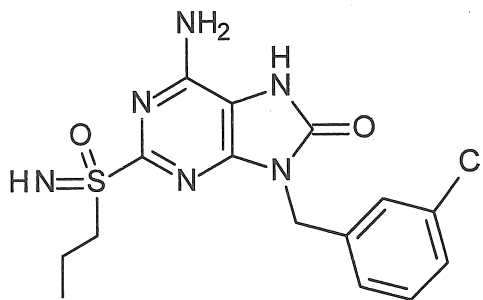
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on



22f

Hợp chất **22f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **22e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (150 mg, hợp chất **22f**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

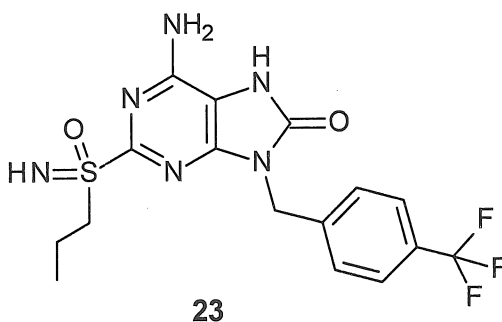


22

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (100 mg, hợp chất 22f) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (hợp chất 15f). Hợp chất 6-amino-9-[(3-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (43 mg, Ví dụ 22) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ ppm: 7,41-7,36 (m, 3H), 7,030-7,28 (m, 1H), 7,01 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 1,67-1,59 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 381.

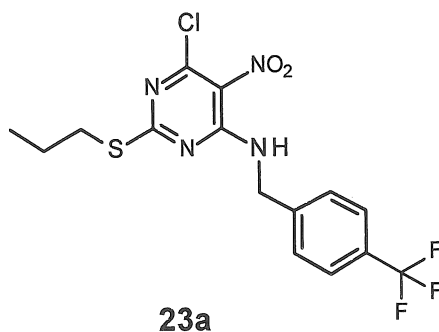
Ví dụ 23

6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on



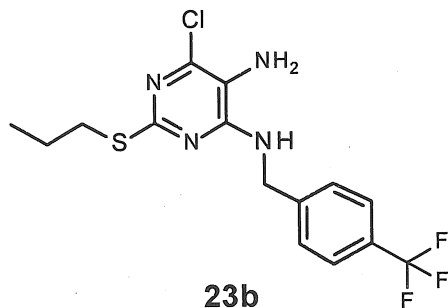
23

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(4-triflometylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



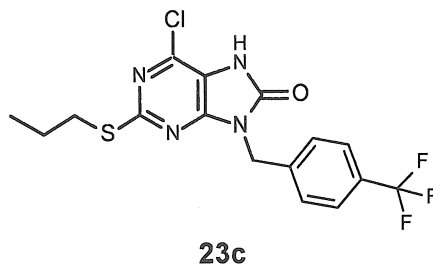
Hợp chất **23a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-triflometylphenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-triflometylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (7,0 g, hợp chất **23a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 407.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-N4-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]pyrimidin-4,5-diamin



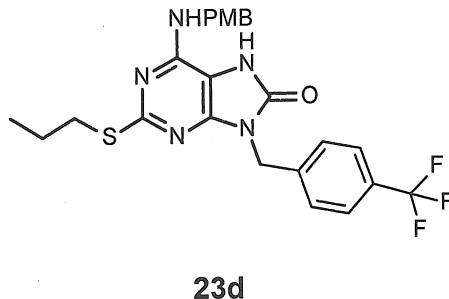
Hợp chất **23b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(4-triflometylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **23a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[[4-(triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (3,1 g, hợp chất **23b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



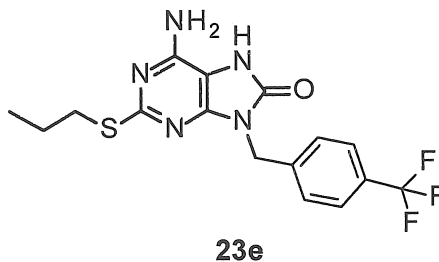
Hợp chất **23c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(4-triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **23b**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,8 g, hợp chất **23c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxyphephenyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-9-[[4-(triflometyl)phenyl)metyl]-7H-purin-8-on



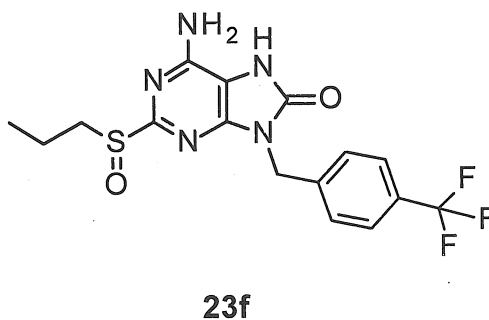
Hợp chất **23d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **23c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(4-Triflometylphenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,2 g, hợp chất **23d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-triflormetylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



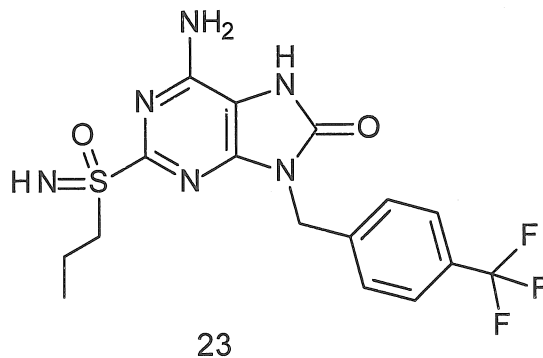
Hợp chất **23e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-triflormetylphenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **23d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-triflormetylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (900 mg, hợp chất **23e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-[[4-(triflormetyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on



Hợp chất **23f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-triflormetylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **23e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-[[4-(triflormetyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on (200 mg, hợp chất **23f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

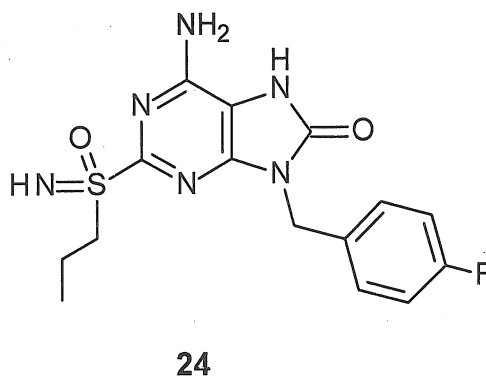
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(triflometyl)phenyl] metyl]-7H-purin-8-on



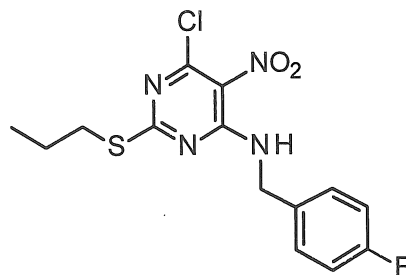
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[[4-(triflometylphenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (200 mg, hợp chất **23f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on (57 mg, **Ví dụ 23**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,01 (br. s., 2H), 5,07 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,41-3,27 (m, 2H), 1,6-1,57 (m, 2H), 0,86 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 415.

Ví dụ 24

6-amino-9-[(4-florophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



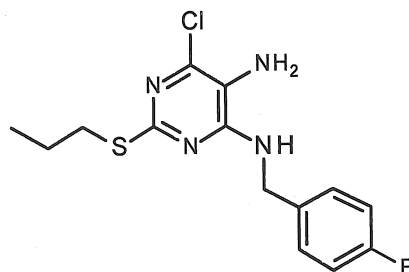
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(4-flophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



24a

Hợp chất **24a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-flophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-flophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (6,4 g, hợp chất **24a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

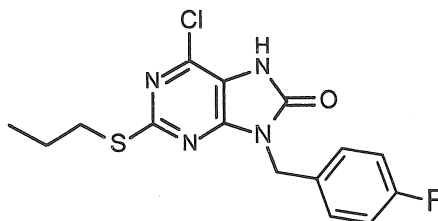
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



24b

Hợp chất **24b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(4-flophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **24a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (6,0 g, hợp chất **24b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 327.

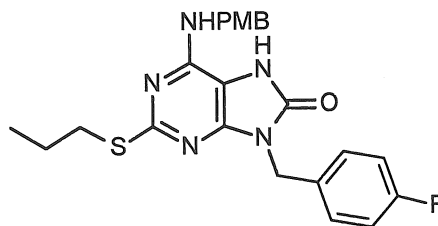
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



24c

Hợp chất **24c** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **24b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (5,0 g, hợp chất **24c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

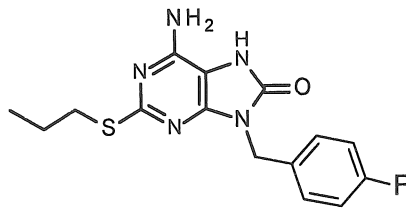
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(4-flophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



24d

Hợp chất **24d** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **24c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(4-flophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (5,5 g, hợp chất **24d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 454.

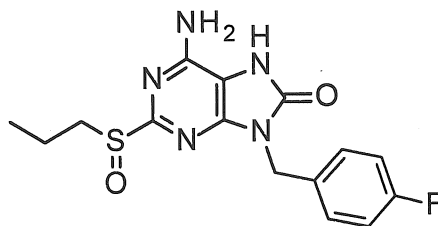
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



24e

Hợp chất **24e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-flophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **24d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (600 mg, hợp chất **24e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

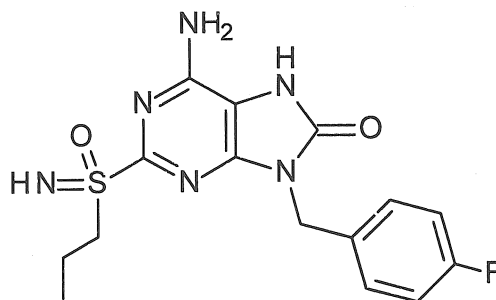
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-flophenylmetyl]-7H-purin-8-on



24f

Hợp chất **24f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **24e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-flophenylmetyl]-7H-purin-8-on (530 mg, hợp chất **24f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(triflometyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on

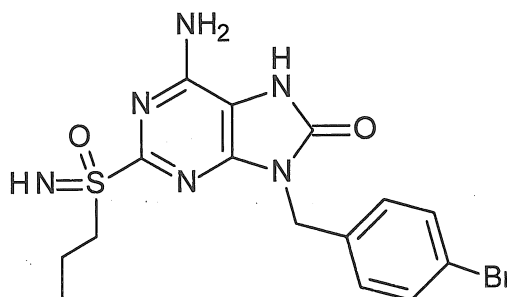


24

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (250 mg, hợp chất **24f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-flophenyl]metyl]-7H-purin-8-on (41,6 mg, **Ví dụ 24**) thu được dưới dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,62 (br. s., 1H), 7,40-7,38 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 7,00 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,33-3,30 (m, 2H), 1,74-1,55 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 365.

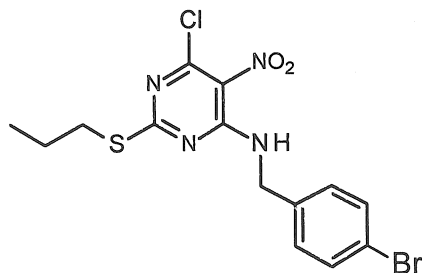
Ví dụ 25

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



25

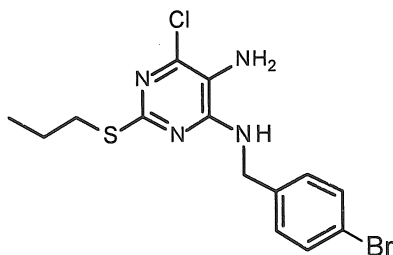
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(4-bromophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



25a

Hợp chất **25a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-bromophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-bromophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (7,0 g, hợp chất **25a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417.

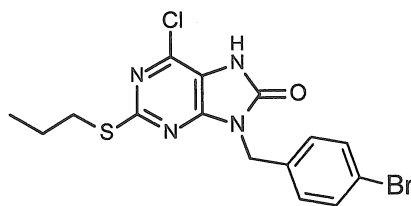
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



25b

Hợp chất **25b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(4-bromophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **25a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (3,2 g, hợp chất **25b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

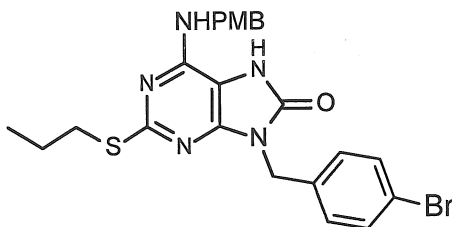
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



25c

Hợp chất **25c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **25b**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,5 g, hợp chất **25c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

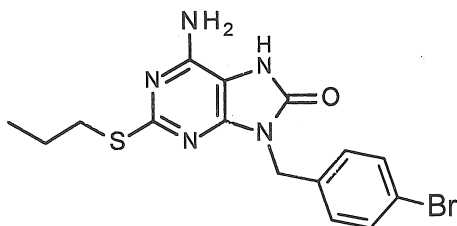
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(4-bromophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



25d

Hợp chất **25d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **25c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(4-Bromophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (3,1 g, hợp chất **25d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514.

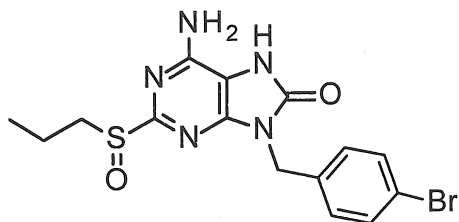
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



25e

Hợp chất **25e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-bromophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **25d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,1 g, hợp chất **25e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

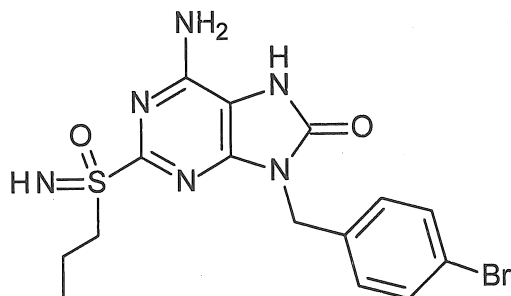
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-bromophenylmetyl]-7H-purin-8-on



25f

Hợp chất **25f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **25e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-bromophenylmetyl]-7H-purin-8-on (250 mg, hợp chất **25f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-bromophenyl]metyl]-7H-purin-8-on

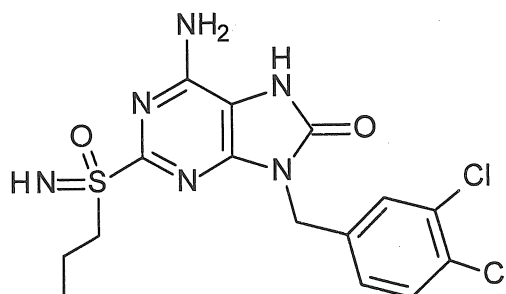


25

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (260 mg, hợp chất **25f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-bromophenyl]metyl]-7H-purin-8-on (70 mg, Ví dụ **25**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,62 (br. s., 1H), 7,53 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,29 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (br. s., 2H), 4,94 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35 - 3,25 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 425.

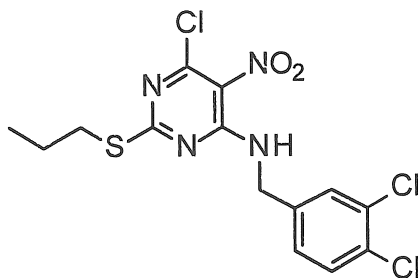
Ví dụ 26

6-amino-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



26

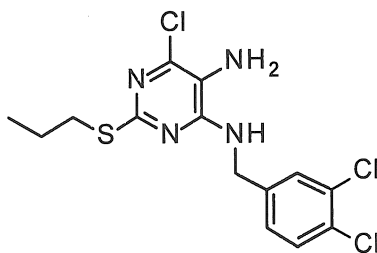
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(3,4-diclophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



26a

Hợp chất **26a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (3,4-diclophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-bromophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (3,6 g, hợp chất **26a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 425.

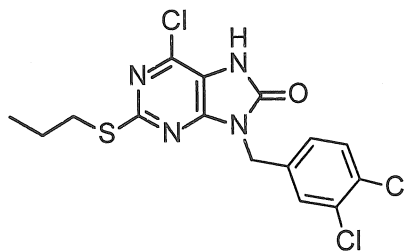
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



26b

Hợp chất **26b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(3,4-diclophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **26a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (3,1 g, hợp chất **26b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 377.

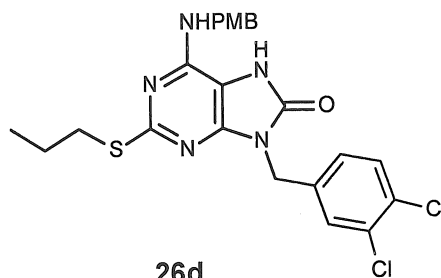
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



26c

Hợp chất **26c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **26b**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,8 g, hợp chất **26c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 403.

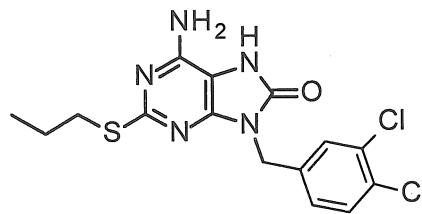
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



26d

Hợp chất **26d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **26c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,6 g, hợp chất **26d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 504.

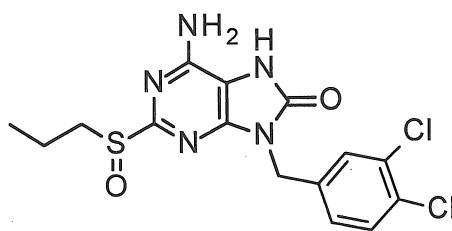
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



26e

Hợp chất **26e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **26d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (900 mg, hợp chất **26e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

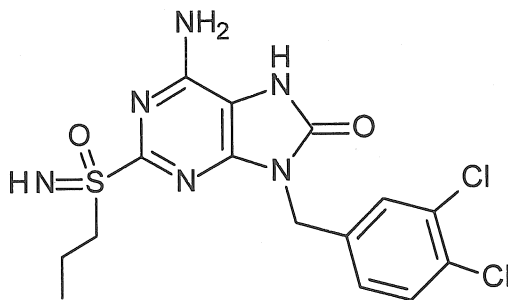
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[3,4-diclophenyl]-7H-purin-8-on



26f

Hợp chất **26f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diclophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **26e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[[3,4-diclophenyl]metyl]-7H-purin-8-on (210 mg, hợp chất **26f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 401.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(3,4-diclophenylmetyl)-7H-purin-8-on

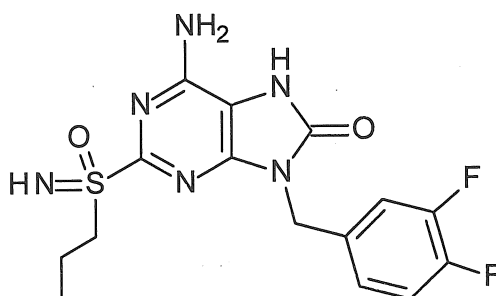


26

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diclophenylmetyl)-2-propylsulfinyl]-7H-purin-8-on (hợp chất **26f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(3,4-diclophenylmetyl)-7H-purin-8-on (47 mg, **Ví dụ 26**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,67 (br. s., 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,32 - 7,29 (m, 1H), 7,01 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,35 - 3,30 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 415.

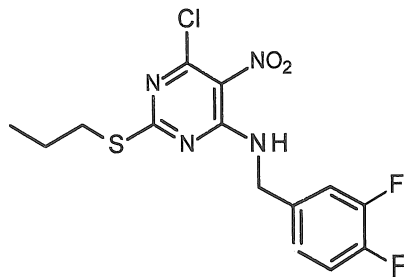
Ví dụ 27

6-amino-9-(3,4-diflophenylmetyl)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



27

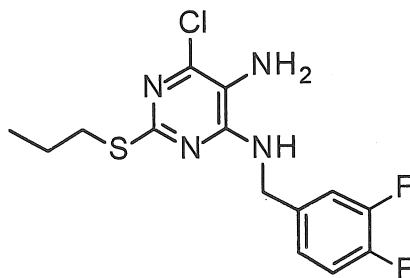
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(3,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



27a

Hợp chất **27a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (3,4-diflophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(3,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (3,1 g, hợp chất **27a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

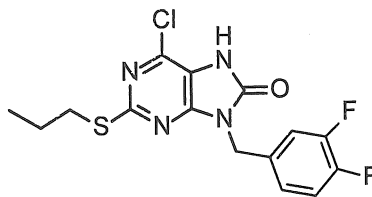
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



27b

Hợp chất **27b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(3,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **27a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (2,2 g, hợp chất **27b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

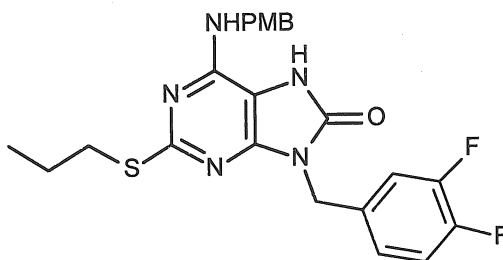
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



27c

Hợp chất **27c** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **27b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,6 g, hợp chất **27c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371.

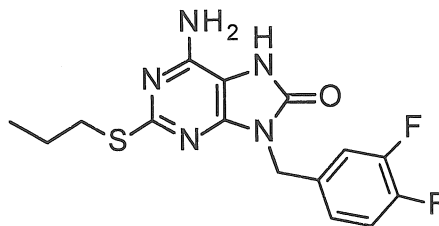
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxiphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



27d

Hợp chất **27d** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **27c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxiphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,5 g, hợp chất **27d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

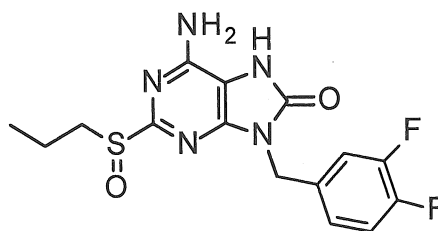
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



27e

Hợp chất 27e được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất 27d) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl) metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15d). Hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (600 mg, hợp chất 27e) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

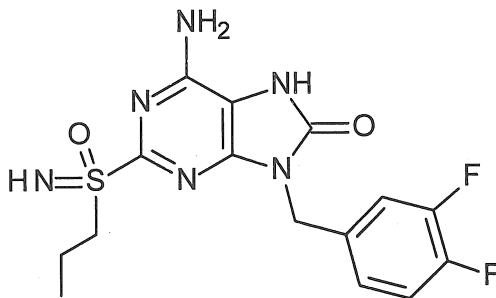
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on



27f

Hợp chất 27f được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất 27e) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15e). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (150 mg, hợp chất 27f) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

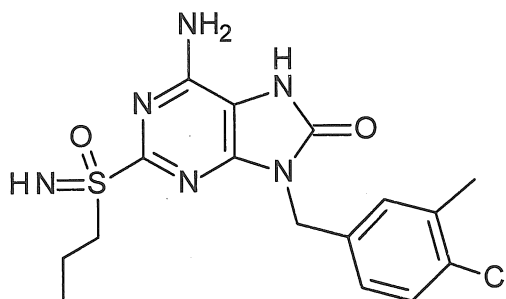


27

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 27f) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15f). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[3,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (60 mg, **Ví dụ 27**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,65 (br. s., 1H), 7,46 - 7,36 (m, 2H), 7,19 - 7,18 (m, 1H), 6,98 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,35 - 3,26 (m, 2H), 1,67-1,57 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 383.

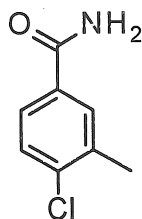
Ví dụ 28

6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



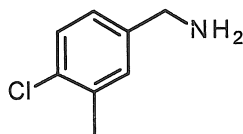
28

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-clo-3-metylbenzamid

**28a**

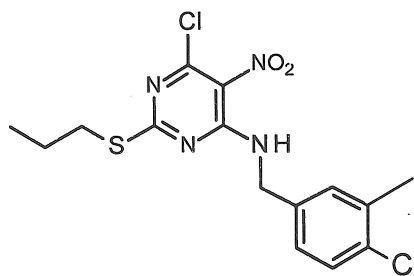
Bổ sung DIPEA (45,5 g, 351,7 mmol) vào dung dịch đã được làm lạnh bằng đá của axit 4-clo-3-metylbenzoic (20,0 g, 117,2 mmol), HOBt (15,8 g, 117,2 mmol) và NH_4Cl (18,8 g, 351,7 mmol) trong DMF khan (200 mL), tiếp theo là bổ sung EDC·HCl (27,4 g, 152,4 mmol), sau đó hỗn hợp này được để ấm đến nhiệt độ 25°C và được khuấy trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng nước (1,2 L) và được chiết bằng EtOAc (200 mL) ba lần. Lỏng hữu cơ được thu gom được rửa bằng 1N HCl trong nước, dung dịch Na_2CO_3 bão hòa trong nước, nước muối, được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được nghiền mịn bằng MTBE để tạo ra hợp chất 4-clo-3-metylbenzamid (15 g, hợp chất **28a**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,00 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,71 (dd, $J = 8,3$ Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,49 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 2,37 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 170.

Bước 2: Điều chế hợp chất (4-clo-3-metylphenyl)metylamin

**28b**

Bổ sung 3-clo-4-metyl-benzamid (10 g, 58,96 mmol) trong THF (100 mL) từng giọt vào huyền phù của LiAlH_4 (11,2 g, 294,8 mmol) trong THF khan (100 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 28°C trong 2 giờ và sau đó được gia nhiệt đến 60°C trong 12 giờ. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh xuống 0°C, sau đó bổ sung lần lượt 11,2 mL nước, 11,2 mL NaOH 15% trong nước và 33,6 mL nước. Bổ sung natri sulfat khan (20 g), và huyền phù tạo ra được khuấy trong 30 phút, và lọc. Phần dịch lọc được cô *trong chân không* để thu được hợp chất (4-clo-3-metylphenyl)metylamin dưới dạng dầu không màu (8g, hợp chất **28b**). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 156.

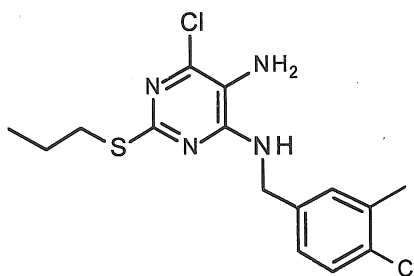
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



28c

Hợp chất **28c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-clo-3-metyl-phenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-clo-3-metylphenylmetyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (8,0 g, hợp chất **28c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

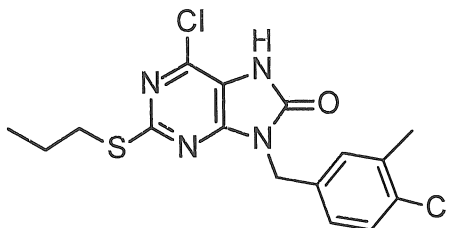
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



28d

Hợp chất **28d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(4-clo-3-metylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **28c**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clo-3-metylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,4 g, hợp chất **28d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

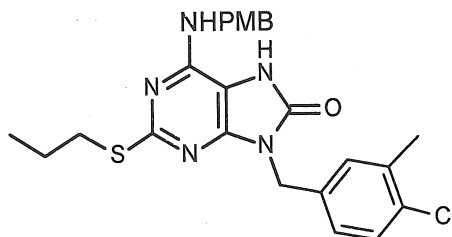
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



28e

Hợp chất **28e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clo-3-metylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **28d**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (4,6 g, hợp chất **28e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

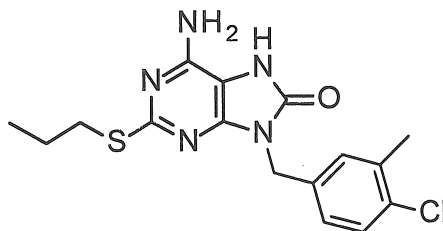
Bước 6: Điều chế hợp chất 9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



28f

Hợp chất **28f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-metylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **28e**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylaminol]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (9 g, hợp chất **28f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484.

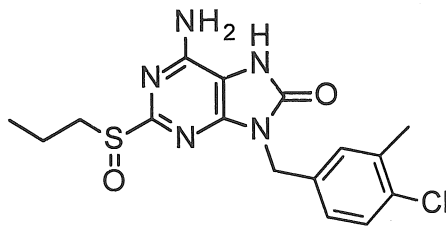
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



28g

Hợp chất **28g** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **28f**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (4,5 g, hợp chất **28g**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

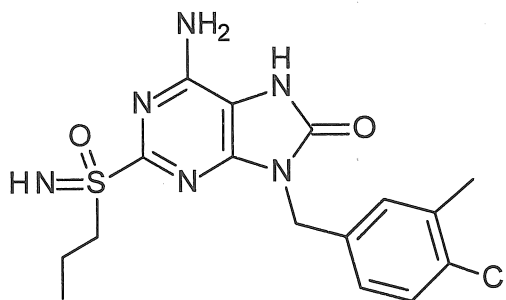
Bước 8: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-clo-3-metyl-phenylmetyl]-7H-purin-8-on



28h

Hợp chất **28h** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **28g**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[[4-clo-3-metyl-phenyl]metyl]-7H-purin-8-on (340 mg, hợp chất **28h**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

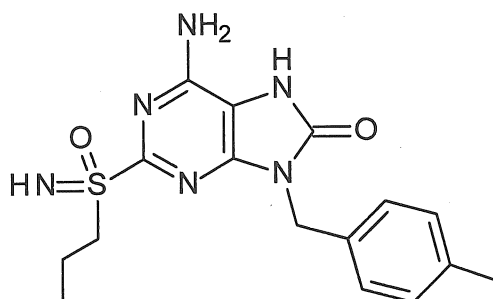
Bước 9: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**28**

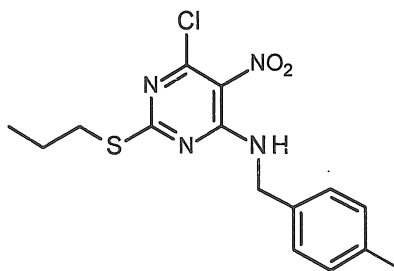
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (hợp chất **28h**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on. Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-clo-3-metyl-phenyl]metyl]-7H-purin-8-on (80 mg, **Ví dụ 28**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,37-7,33 (m, 2H), 7,18-7,16 (m, 2H), 6,97 (br. s., 2H), 4,92 (s, 2H), 4,04 (s, 1H), 3,33-3,31 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,65-1,61 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 7,6$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 395.

Ví dụ 29

6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7H-purin-8-on

**29**

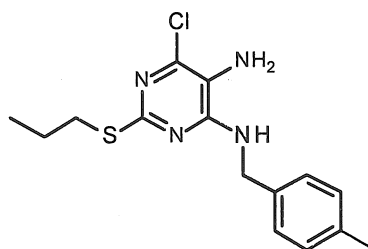
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(*p*-tolylmetyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



29a

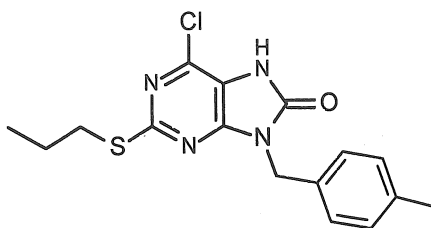
Hợp chất **29a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất *p*-tolylmetylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(*p*-tolylmetyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (3,9 g, hợp chất **29a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 353.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(*p*-tolylmetyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin

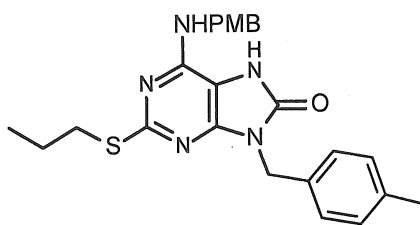


29b

Hợp chất **29b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(*p*-tolylmetyl)-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **29a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-(*p*-tolylmetyl)-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (2,2 g, hợp chất **29b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 323.

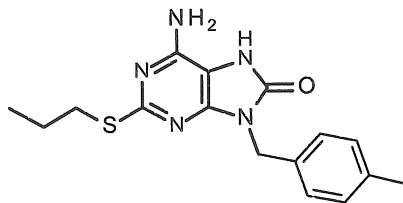
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(*p*-tolylmetyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on**29c**

Hợp chất **29c** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(*p*-tolylmetyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **29b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(*p*-tolylmetyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,2 g, hợp chất **29c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(*p*-tolylmetyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on:**29d**

Hợp chất **29d** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4**, bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(*p*-tolylmetyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **29c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(*p*-tolylmetyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,0 g, hợp chất **29d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

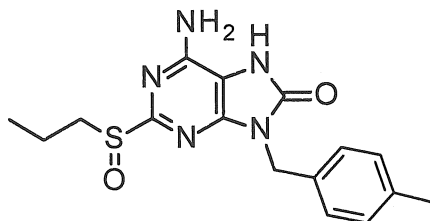
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on



29e

Hợp chất **29e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(*p*-tolylmetyl)-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **29d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(*p*-tolylmetyl)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,0 g, hợp chất **29e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 330.

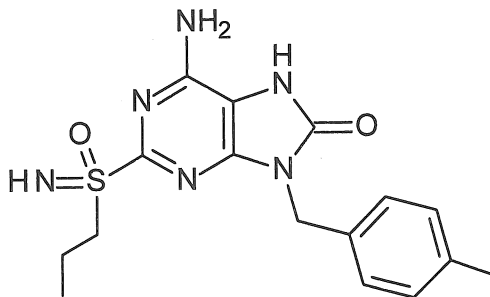
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[*p*-tolylmetyl]-7*H*-purin-8-on



29f

Hợp chất **29f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(*p*-tolylmetyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **29e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[*p*-tolylmetyl]-7*H*-purin-8-on (220 mg, hợp chất **29f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on



29

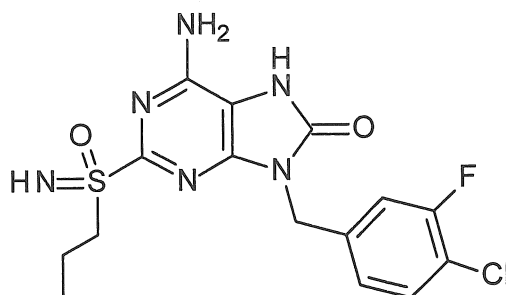
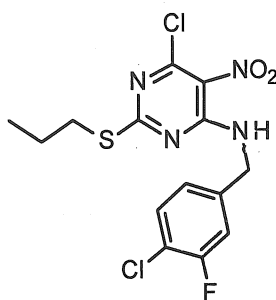
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(p-tolylmetyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 29f) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on. Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on (127 mg, Ví dụ 29) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,67 (br. s., 1H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 4,91 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,34-3,27 (m, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,67-1,62 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 361.

Tách hợp chất của Ví dụ 29 bằng HPLC không đối xứng tạo ra Ví dụ 29-A (rửa giải nhanh hơn, 50 mg) và Ví dụ 29-B (rửa giải chậm hơn, 49 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: 30% isopropanol (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak AD-3.)

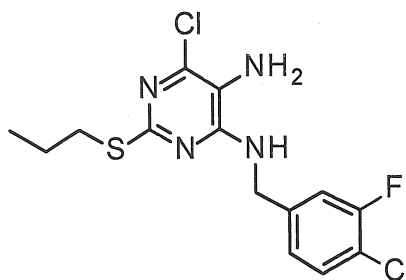
Ví dụ 29-A: ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,51 (s, 1 H), 7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,12 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,00 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,35 - 3,31 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,70 - 1,58 (m, 2 H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 361.

Ví dụ 29-B: ^1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,54 (s, 1 H), 7,23 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,97 (s, 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,04 (s, 1 H), 3,34 - 3,30 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,72 - 1,57 (m, 2 H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 361.

Ví dụ 30

6-amino-9-[(4-clo-3-flophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on**30****Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-N-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin****30a**

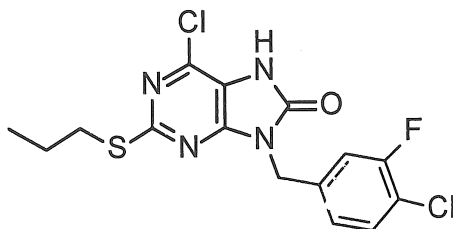
Hợp chất **30a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4-clo-3-flophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-N-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (6,2 g, hợp chất **30a**) thu được. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-N4-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin -4,5-diamin**30b**

Hợp chất **30b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-N-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-

amin (hợp chất **30a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,7 g, hợp chất **30b**) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

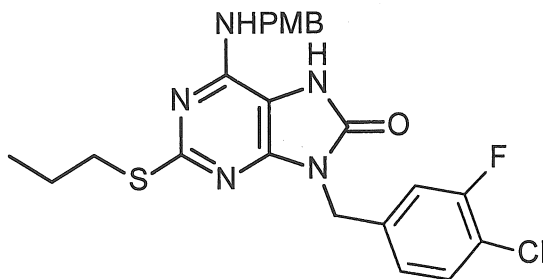
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



30c

Hợp chất **30c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **30b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (3,8 g, hợp chất **30c**) thu được dưới dạng chất rắn màu xám. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(4-clo-3-flophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metyl-amino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

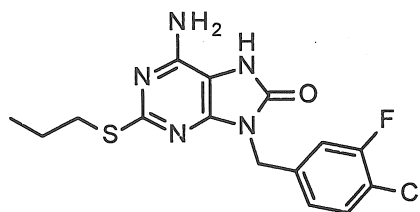


30d

Hợp chất **30d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **30c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metyl-amino]-

2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,3 g, hợp chất **30d**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 488.

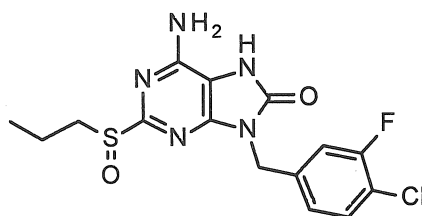
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



30e

Hợp chất **30e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **30d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,4 g, hợp chất **30e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

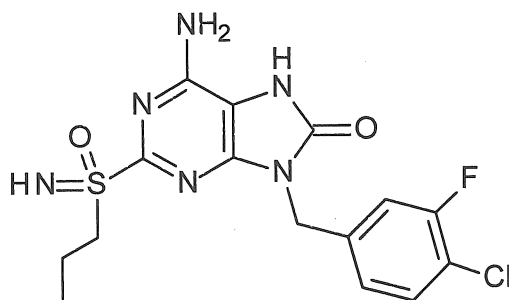
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on



30f

Hợp chất **30f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **30e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[[4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on (300 mg, hợp chất **30f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 384.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-clo-3-flo-phenyl)metyl] metyl]-7H-purin-8-on

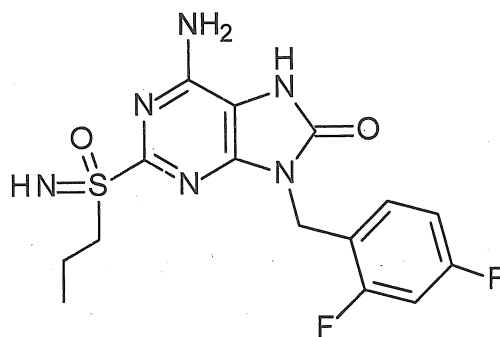


30

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clo-3-flo-phenyl)metyl 2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **30f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (**Ví dụ 30**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-clo-3-flo-phenyl)metyl]-7H-purin-8-on (63 mg, **Ví dụ 30**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,67 (br. s., 1H), 7,45-7.34 (m, 1H), 7,31-7,22 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,00 (br. s., 2H), 4,99 (s, 2H), 3,98 (s, 1H), 3,31-3,26 (m, 2H), 1,72-1,50 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 399.

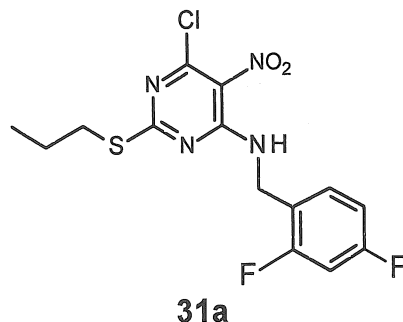
Ví dụ 31

6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



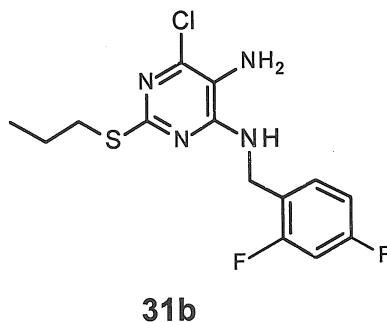
31

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



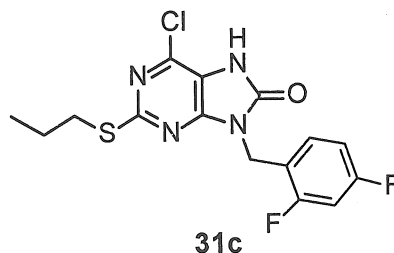
Hợp chất **31a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (2,4-diflophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (5,0 g, hợp chất **31a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



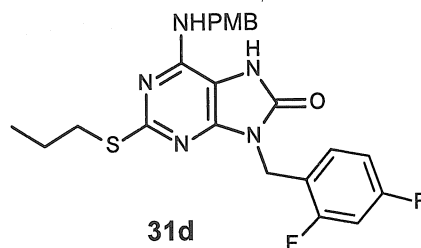
Hợp chất **31b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **31a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,0 g, hợp chất **31b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 345.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



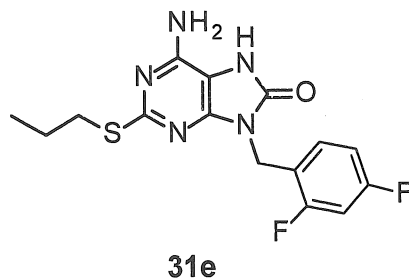
Hợp chất **31c** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **31b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (4,0 g, hợp chất **31c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 371.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



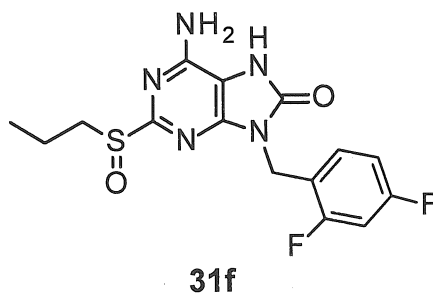
Hợp chất **31d** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **31c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphenyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,9 g, hợp chất **31d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 472.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



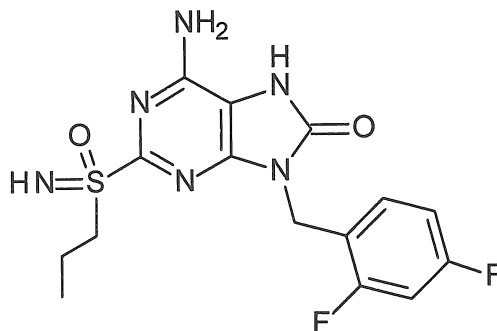
Hợp chất **31e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **31d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphephenyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,4 g, hợp chất **31e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 352.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on



Hợp chất **31f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **31e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-2-propylsulfinyl-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (290 mg, hợp chất **31f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 368.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on

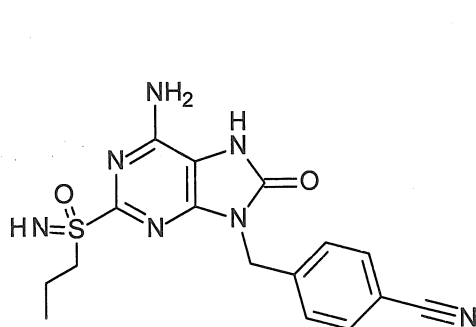


31

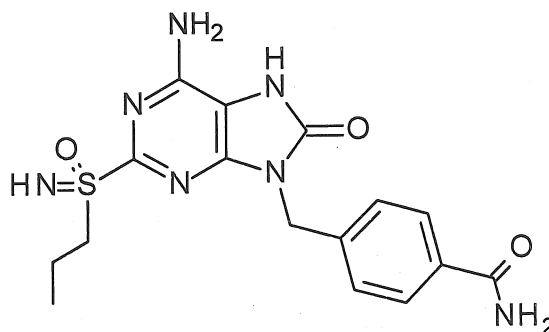
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (hợp chất **31f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[(2,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (33 mg, hợp chất **31**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,68 (br. s., 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,01 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 383.

Ví dụ 32 & Ví dụ 33

4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril (hợp chất **32**) và **4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzamid** (hợp chất **33**)

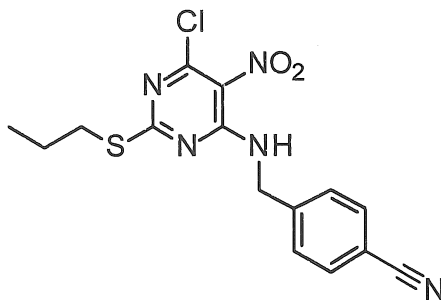


32



33

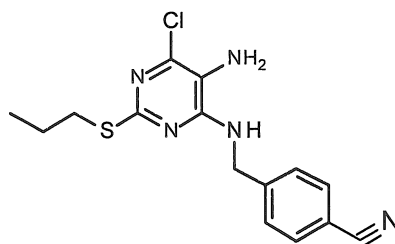
Bước 1: Điều chế hợp chất 4-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl] benzonitril



32a

Hợp chất **32a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4-(aminometyl)benzonitril thay cho (2-clcphenyl)metylamin. Hợp chất 4-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (5,5 g, hợp chất **32a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

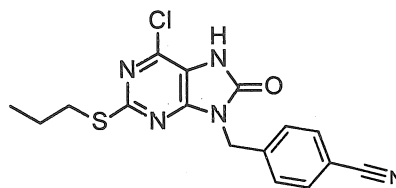
Bước 2: Điều chế hợp chất 4-[[[(5-amino-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril



32b

Hợp chất **32b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (hợp chất **32a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 4-[[[(5-amino-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (2,7 g, hợp chất **32b**) thu được dưới dạng dầu màu nâu. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 334.

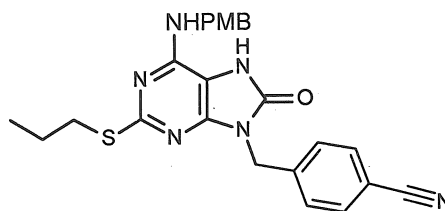
Bước 3: Điều chế hợp chất 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril



32c

Hợp chất **32c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 4-[(5-amino-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzonitril (2,7 g, hợp chất **32b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril (2,5 g, hợp chất **32c**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,14 (br. s., 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 5,06 (s, 2H), 3,01 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H), 1,68-1,53 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 360.

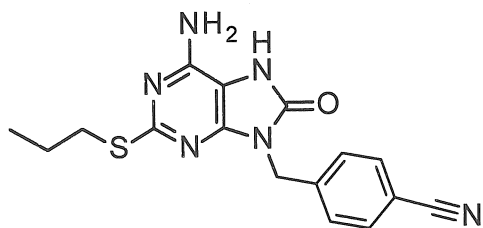
Bước 4: Điều chế hợp chất 4-[[6-[(4-metoxypheyl)metyl]amino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril



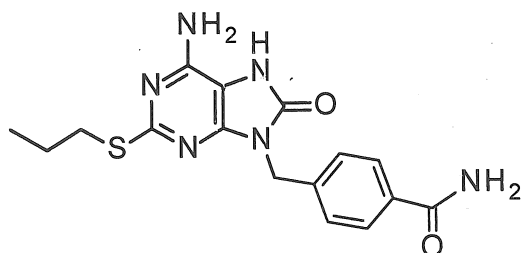
32d

Hợp chất **32d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất **32c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 4-[[6-[(4-metoxypheyl)metyl]amino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl]metyl]benzonitril (3,0 g, hợp chất **32d**) thu được dưới dạng chất rắn màu đỏ nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 461.

Bước 5: Điều chế hợp chất 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl] benzonitril (hợp chất 32e) and 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl] benzamit (hợp chất 33a)



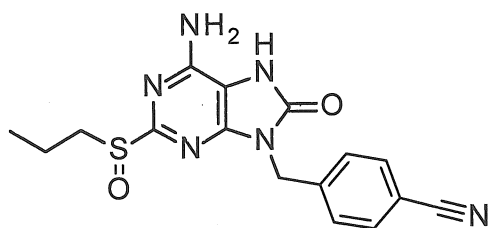
32e



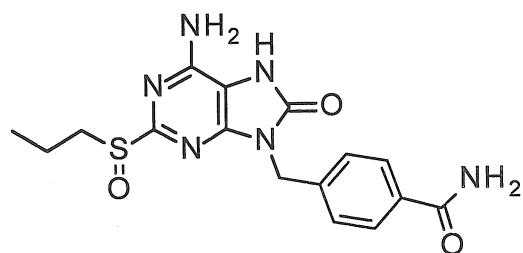
33a

Hợp chất 32e, 33a được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 4-[[6-[(4-metoxypheyl)metyl]amino]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất 32d) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metyl]amino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất 15d). Hợp chất 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất 32e) và 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzamid (hợp chất 33a) thu được dưới dạng hỗn hợp (1,5g).

Bước 6: Điều chế hợp chất 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất 32f) và 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzamid (hợp chất 33b)



32f

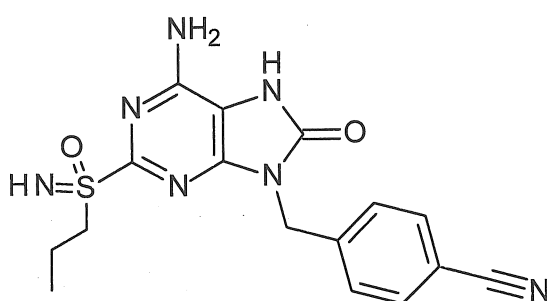
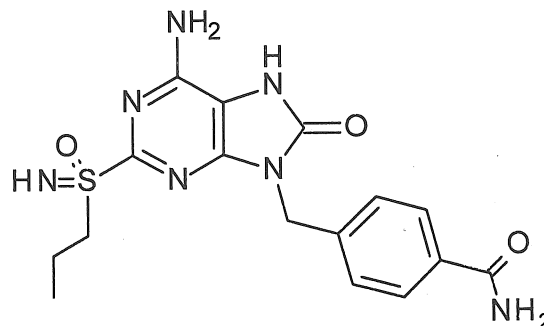


33b

Hợp chất 32f, 33b được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất hỗn hợp của 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất 32e) và 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzamid (hợp chất 33a) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất 15e). Hợp chất 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)metyl]benzonitril (hợp chất 32f) và 4-[(6-amino-8-*oxo*-2-

propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)methyl]benzamid (250 mg, hợp chất **33b**) thu được dưới dạng hỗn hợp của chất rắn màu trắng.

Bước 7: Điều chế hợp chất 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-9-yl]methyl]benzonitril (hợp chất **32) và 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-9-yl]methyl]benzamid (hợp chất **33**)**

**32****33**

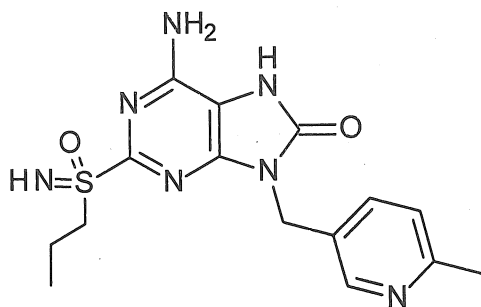
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất hỗn hợp của 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)methyl]benzonitril (hợp chất **32f**) và 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-9-yl)methyl]benzamid (hợp chất **33b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-9-yl]methyl]benzonitril (24,7 mg, Ví dụ **32**) và 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-9-yl]methyl]benzamid (18,8 mg, Ví dụ **33**).

Ví dụ 32: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,50 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,04 (br. s., 2H), 5,06 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,29-3,26 (m, 2H), 1,66-1,54 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 372.

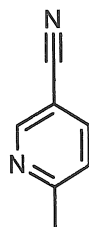
Ví dụ 33: ^1H NMR(400 MHz DMSO- d_6) δ ppm: 10,73 (br. s., 1H), 7,94 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,38 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,34 (s, 1H), 7,02 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,31-3,27 (m, 2H), 1,68-1,56 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 390.

Ví dụ 34

6-amino-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

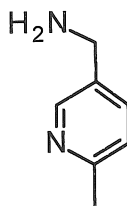
**34**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-methylpyridin-3-carbonitril

**34a**

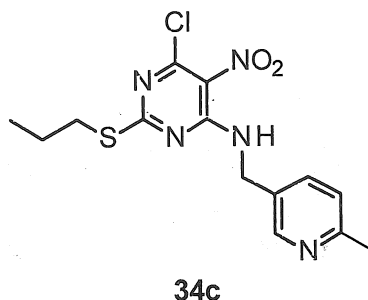
Bổ sung phosphoryl trichlorua (84,24 g, 708 mmol) từng giọt vào huyền phù của axit 6-methylpyridin-3-carboxylic (17,0 g, 125 mmol) trong toluen (200 mL). Sau khi bổ sung, hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 100°C trong 12 giờ. Hỗn hợp này được để nguội xuống RT và dung môi này được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (400 mL), được bazơ hóa bằng dung dịch NaHCO₃ bão hòa (400 mL), và được chiết bằng EtOAc (300 mL) hai lần. Lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột trên silicagel được rửa giải bằng (PE / EtOAc từ 10/1 đến 5/1) để tạo ra hợp chất 6-methylpyridin-3-carbonitril (10,5 g, hợp chất **34a**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 119.

Bước 2: Điều chế hợp chất (6-methyl-3-pyridyl)metylamin

**34b**

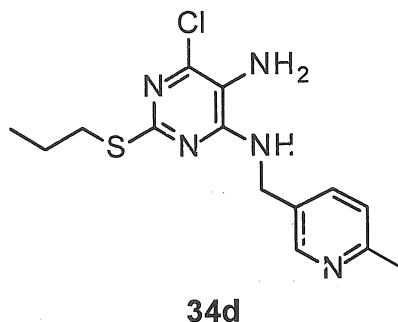
Bổ sung Raney-Ni (2,0 g) vào dung dịch của 6-methylpyridin-3-carbonitril (10,5 g, 25,7 mmol) trong MeOH (80 mL) và NH_3/MeOH (20 mL, 7 M) trong môi trường N_2 . Huyền phù này được khử khí *trong chân không* và làm đầy lại bằng H_2 . Hỗn hợp này được khuấy trong 12 giờ ở 40°C trong môi trường H_2 (50 psi). Lọc hỗn hợp phản ứng này và phần dịch lọc được cô *trong chân không* để tạo ra hợp chất (6-methyl-3-pyridyl)metylamin (9,5 g, hợp chất **34b**) dưới dạng dầu nhẹ. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 8,36 (s, 1H), 7,62 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,42 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 123.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



Hợp chất **34c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (6-metyl-3-pyridyl)metylamin (hợp chất **34b**) thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (15,5 mg, hợp chất **34c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 354.

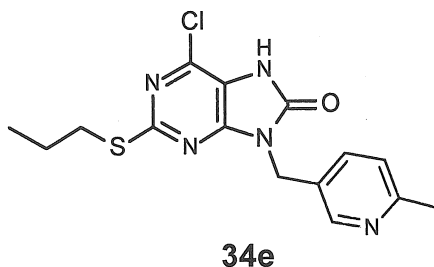
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



Hợp chất **34d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-

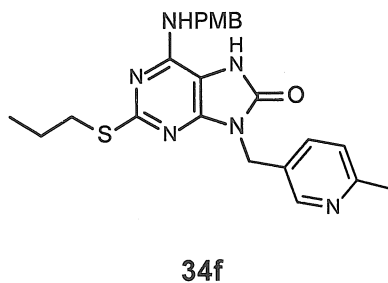
amin (hợp chất **34c**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (10,9 g, hợp chất **34d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



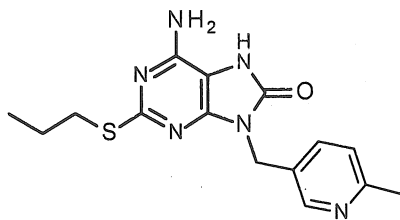
Hợp chất **34e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-4-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **34d**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (12,0 g, hợp chất **34e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metyl-amino]-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **34f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **34e**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metyl-amino]-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (15,0 g, hợp chất **34f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 451.

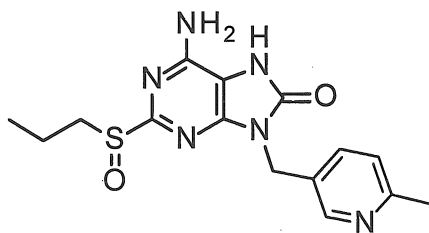
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



34g

Hợp chất **34g** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **34f**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (7,9 g, hợp chất **34g**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331.

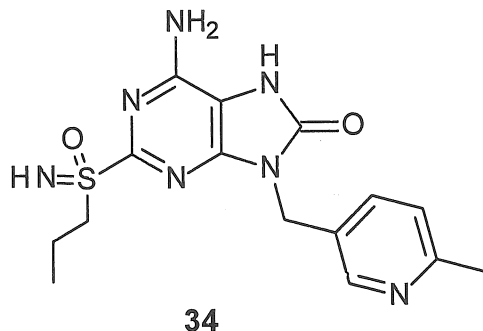
Bước 8: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on



34h

Hợp chất **34h** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **34g**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (300 mg, hợp chất **34h**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

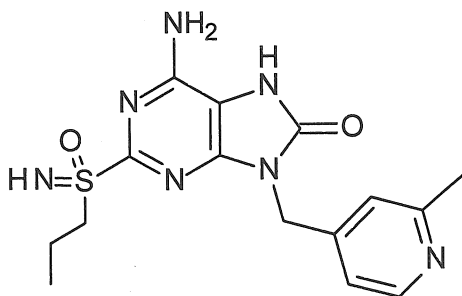
Bước 9: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



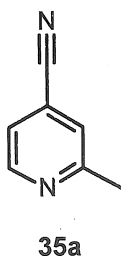
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **34h**) thay cho 6-amino-9-[(2-clcphenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (13 mg, **Ví dụ 34**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 8,47 (s, 1H), 7,63 (dd, $J = 8,0$ Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,07 (s, 2H), 4,95 (s, 2H), 4,06 (s, 1H), 3,32-3,29 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,71-1,57 (m, 2H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H) MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 363.

Ví dụ 35

6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

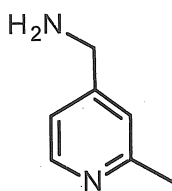


Bước 1: Điều chế hợp chất 2-metylpyridin-4-carbonitril



Hỗn hợp của 2-clopyridin-4-carbonitril (30,0 g, 216,0 mol), AlMe_3 (11 mL, 220 mmol, 2 M trong toluen) và $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (2,3 g, 2,0 mmol) trong dioxan (400 mL) được gia nhiệt đến 130°C trong 10 giờ trong môi trường N_2 . Hỗn hợp này được để nguội xuống RT, sau đó được rót vào nước đá (1000 mL), được chiết bằng EtOAc. Lớp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột, được rửa giải bằng PE/EtOAc (2/1) để tạo ra 2-methylpyridin-4-carbonitril (hợp chất **35a**) dưới dạng tinh thể màu vàng. (5,2 g). ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,68 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33 (d, $J = 5,0$ Hz, 1H), 2,63 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 119.

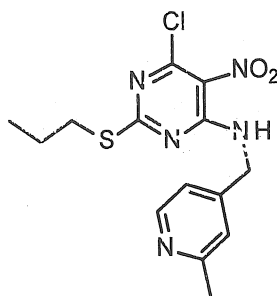
Bước 2: Điều chế hợp chất (2-methyl-4-pyridyl)metylanamin



35b

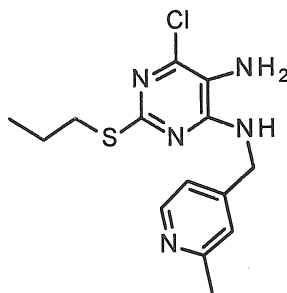
Bổ sung Raney-Ni (2,0 g) vào dung dịch của 2-methylpyridin-4-carbonitril (1,6 g, 13 mmol, hợp chất **35a**) trong MeOH (30 mL) và NH_3/MeOH (20 mL, 7 M) trong môi trường N_2 . Huyền phù này được khử khí *trong chân không* và được sục bằng H_2 hai lần. Hỗn hợp này được khuấy trong môi trường H_2 (50 psi) ở 40°C trong 12 giờ. Hỗn hợp phản ứng này sau đó được lọc và phần dịch lọc được cô *trong chân không* để tạo ra (2-methyl-4-pyridyl)metylanamin ((1,6 g, hợp chất **35b**) dưới dạng dầu màu nâu. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 8,41 ($J = 5,0$ Hz, 1H), 7,12-7,04 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,54 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 123.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-N-[(2-methyl-4-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin

**35c**

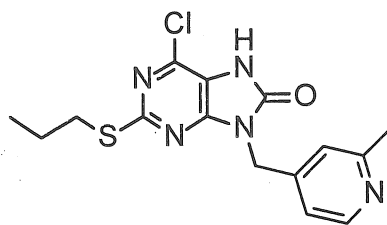
Hợp chất **35c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất (2-metyl-4-pyridyl)metylamin (hợp chất **35b**) thay cho (2-clophenyl)metanamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (4,3 g, hợp chất **35c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 354.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin -4,5-diamin

**35d**

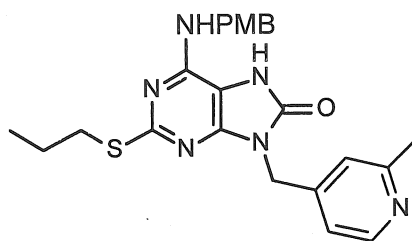
Hợp chất **35d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **35c**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (2,0 g, hợp chất **35d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 324.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**35e**

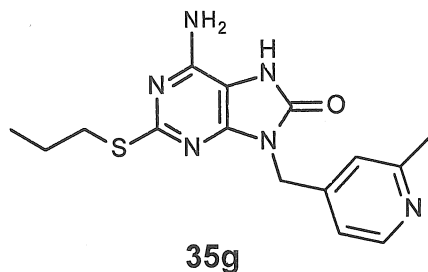
Hợp chất **35e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **35d**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,5 g, hợp chất **35e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 350.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**35f**

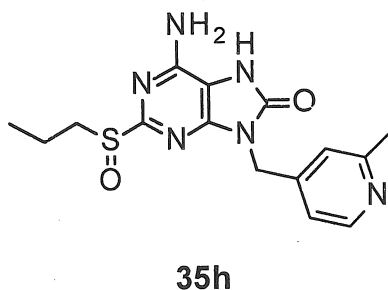
Hợp chất **35f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **35e**) thay cho 6-clo-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (3,3 g, hợp chất **35f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



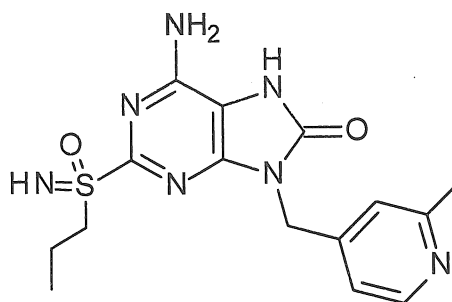
Hợp chất **35g** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **35f**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **35g**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 331.

Bước 8: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **35h** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **35g**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (180 mg, hợp chất **35h**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 347.

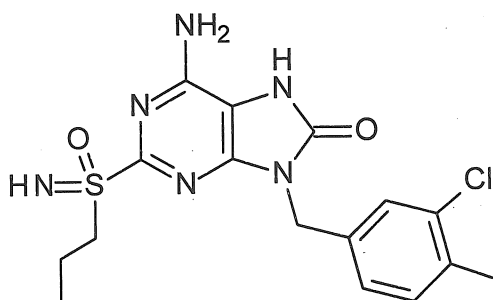
Bước 9: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-metyl-4-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

**35**

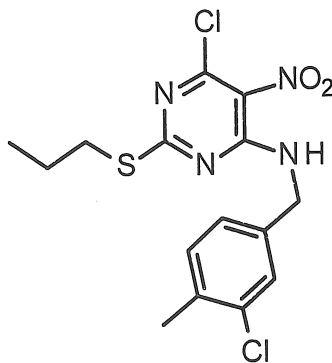
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(2-methyl-4-pyridyl)methyl]-2-propylsulfonimidoyl-7H-purin-8-one (hợp chất **35h**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfonimidoyl-7H-purin-8-one (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[2,4-diflophenyl)methyl]-7H-purin-8-one (21 mg, Ví dụ 35) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,68 (br. s., 1H), 7,56 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,40 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 7,01 (br. s., 2H), 4,98 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,24 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 1,71-1,52 (m, 2H), 0,90 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 362.

Ví dụ 36

6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**36**

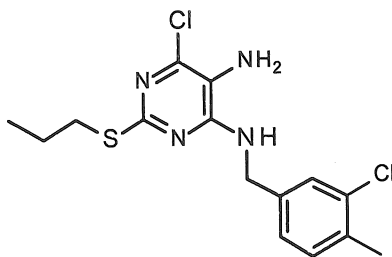
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(2,4-diflophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



36a

Hợp chất **36a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (3-clo-4-metyl-phenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (5,0 g, hợp chất **36a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

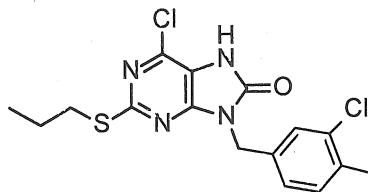
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



36b

Hợp chất **36b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **36a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,0 g, hợp chất **36b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 357.

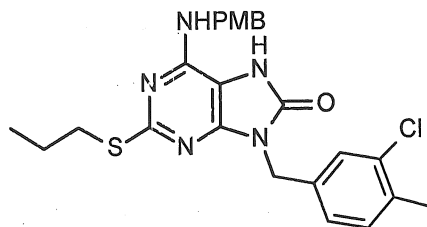
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



36c

Hợp chất **36c** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **36b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **36c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 383.

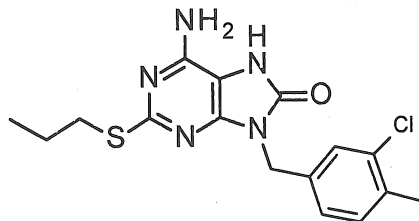
Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphe-nyl)metyl-amino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



36d

Hợp chất **36d** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **36c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxyphe-nyl)metyl-amino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (4,0 g, hợp chất **36d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 484.

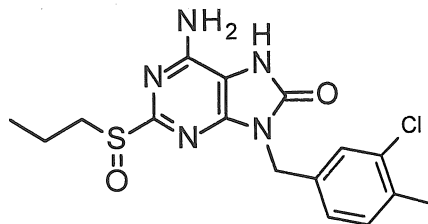
Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



36e

Hợp chất **36e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **36d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on. Hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (230 mg, hợp chất **36e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 364.

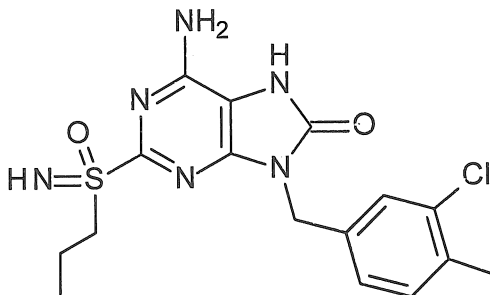
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



36f

Hợp chất **36f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **36e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (155 mg; hợp chất **36f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 380.

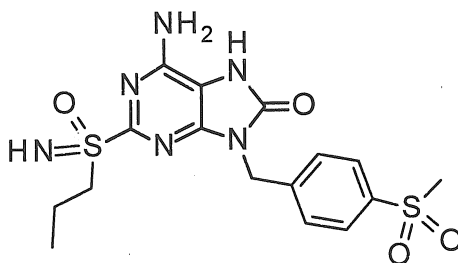
Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**36**

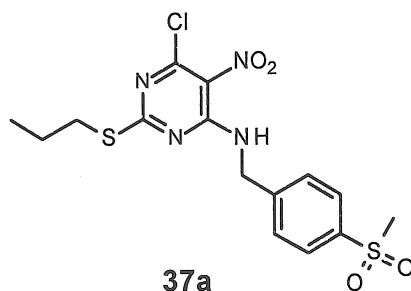
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (155 mg, hợp chất **36f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-9-[(3-clo-4-metyl-phenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (34 mg, **Ví dụ 36**) thu được dưới dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,03 (br. s., 2H), 4,93 (s, 2H), 4,02 (s, 1H), 3,30-3,27 (m, 2H), 1,72-1,54 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 395.

Ví dụ 37

6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

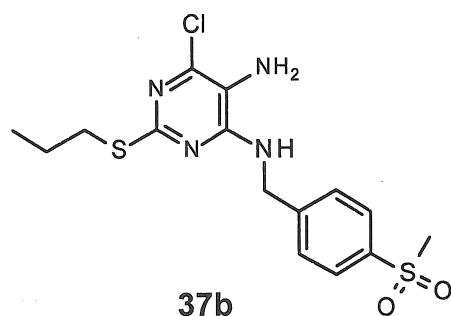
**37**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



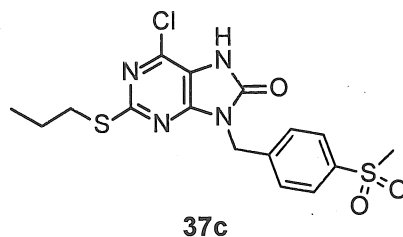
Hợp chất **37a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-metylsulfonylphenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (3,6 g, hợp chất **37a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 417.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



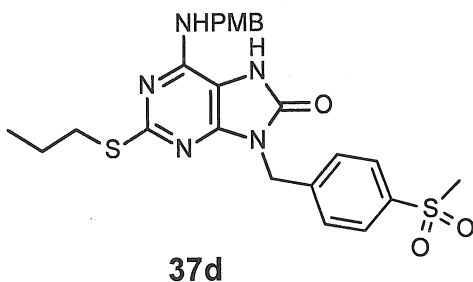
Hợp chất **37b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **37a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (3,2 g, hợp chất **37b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



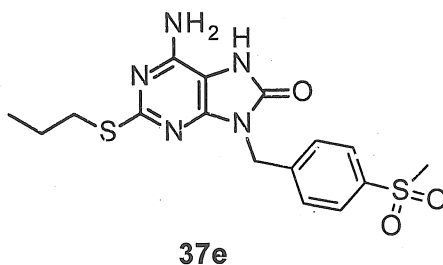
Hợp chất **37c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-N4-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **37b**) thay cho 6-clo-N4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,0 g, hợp chất **37c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 413.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



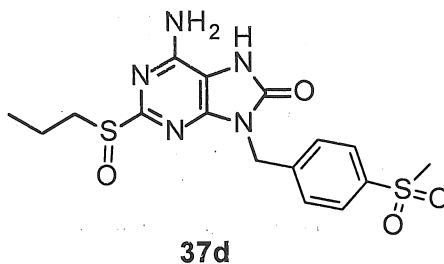
Hợp chất **37d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **37c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,2 g, hợp chất **37d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 514.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



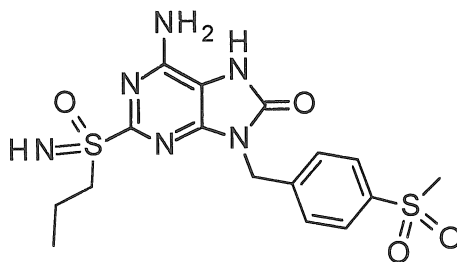
Hợp chất **37e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **36d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)metyl]-6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on. Hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,2 g, hợp chất **37e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



Hợp chất **37d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **37e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (200 mg, hợp chất **37f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 410.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[2,4-diflophenyl)metyl]-7H-purin-8-on

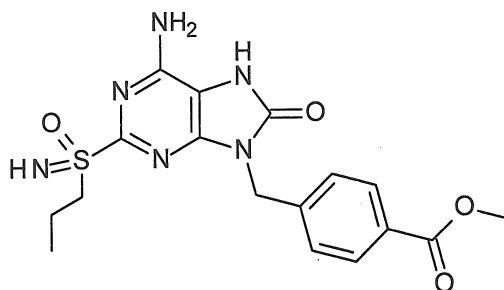


37

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 37f) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất 15f). Hợp chất 6-amino-9-[(4-metylsulfonylphenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (17 mg, **Ví dụ 37**) thu được dưới dạng chất rắn màu xám. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,11 (br. s., 2H), 5,08 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,34-3,28 (m, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,65-1,57 (m, 2H), 0,89 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 425.

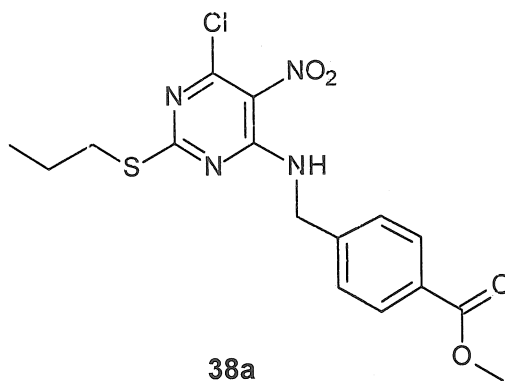
Ví dụ 38

Metyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl)metyl]benzoat



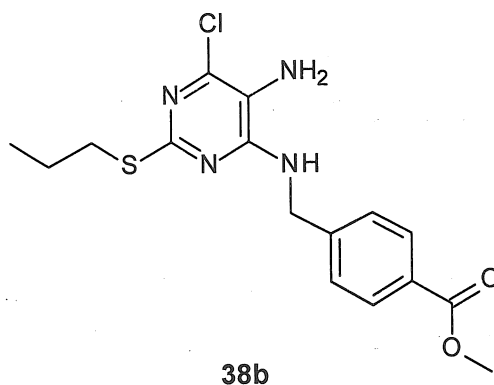
38

Bước 1: Điều chế hợp chất metyl 4-[[6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino] metyl]benzoat



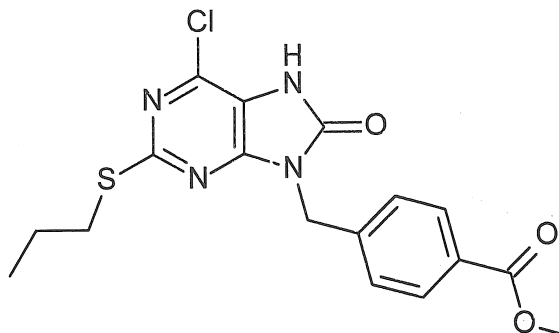
Hợp chất **38a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-(aminomethyl)benzoat thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất methyl 4-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzoat (hợp chất **38a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 397.

Bước 2: Điều chế hợp chất methyl 4-[[[(6-clo-5-metyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino] metyl]benzoat



Hợp chất **38b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[[[(6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzoat (hợp chất **38a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất methyl 4-[[[(6-clo-5-metyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzoat (hợp chất **38b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 366.

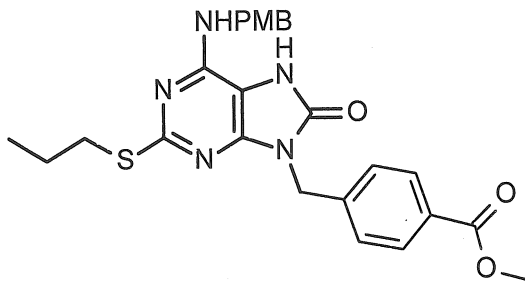
Bước 3: Điều chế hợp chất methyl 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl] benzoat



38c

Hợp chất **38c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[(6-clo-5-metyl-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-yl)amino]metyl]benzoat (hợp chất **38b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất methyl 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzoat (hợp chất **38c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 39.

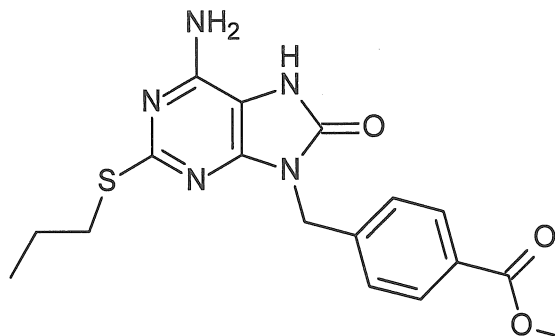
Bước 4: Điều chế hợp chất methyl 4-[[6-[(4-metoxyphephenyl)metyl]amino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat



38d

Hợp chất **38d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[(6-clo-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzoat (hợp chất **38c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất methyl 4-[[6-[(4-metoxyphephenyl)metyl]amino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat (hợp chất **38d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 494.

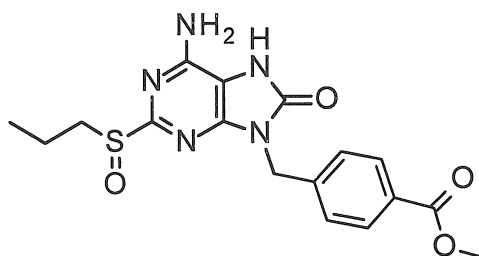
Bước 5: Điều chế hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl] benzoat



38e

Hợp chất **38e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[[6-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzoat (hợp chất **38d**) thay cho 9-[(2-clophenyl)methyl]-6-[(4-methoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15d**). Hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzoat (hợp chất **38e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374.

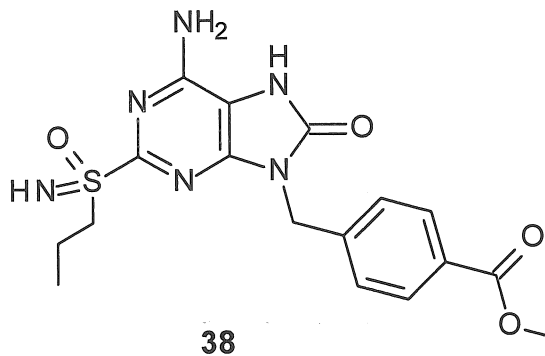
Bước 6: Điều chế hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzoat



38f

Hợp chất **38f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzoat (hợp chất **38e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7H-purin-9-yl)methyl]benzoat (hợp chất **38f**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 390.

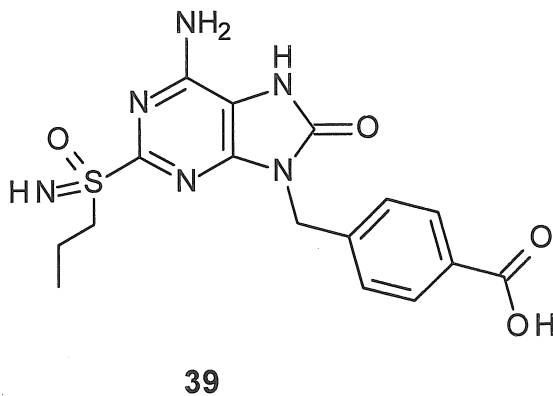
Bước 7: Điều chế hợp chất methyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất methyl 4-[(6-amino-8-oxo-2-propylsulfinyl-7H-purin-9-yl)metyl]benzoat (hợp chất **38f**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on. Hợp chất methyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat (127 mg, **Ví dụ 38**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ ppm: 10,75 (br. s., 1H), 7,92 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,45 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 6,99 (br. s., 2H), 5,05 (s, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,32-3,27 (m, 2H), 1,64-1,56 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 405.

Ví dụ 39

Axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic

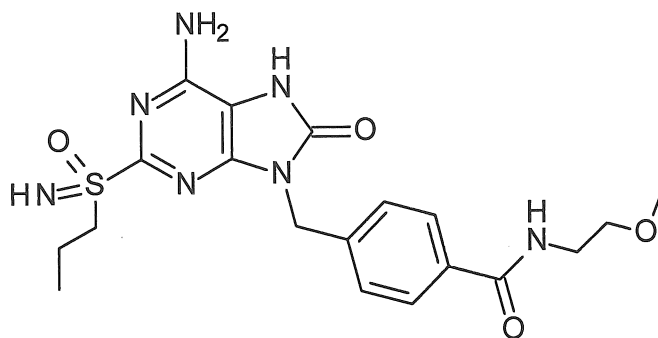


Bổ sung LiOH trong nước (0,34 mL, 0,34 mmol, 1M) vào dung dịch của methyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat (70 mg, hợp chất **38**) trong THF /MeOH (2/1, V/V, 3 mL) và hỗn hợp này được khuấy ở nhiệt độ 25°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được axit hóa bằng cách bổ sung 1N

HCl. Chất rắn tạo ra được thu gom bằng cách lọc và được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic (38 mg, Ví dụ 39). ^1H NMR (400 MHz DMSO- d_6) δ ppm: 10,76 (br. s., 1H), 7,89 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,41 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,03 (br. s., 2H), 5,04 (s, 2H), 4,05 (s, 1H), 3,32-3,27 (m, 2H), 1,63-1,55 (m, 2H), 0,88 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 391.

Ví dụ 40

4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]-N-(2-metoxetyl)benzamid

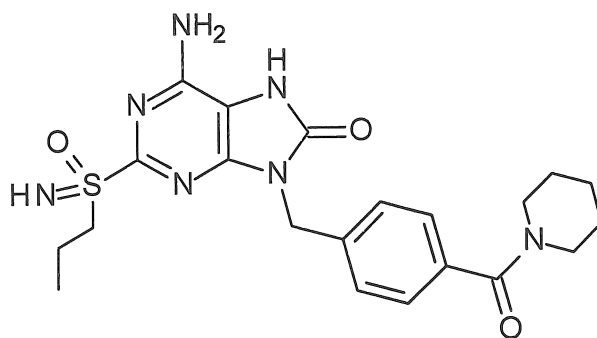


40

Bổ sung 2-metoxetylamin (44 μL , 0,51 mmol) vào dung dịch của axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic (100 mg, hợp chất 39), HATU (146 mg, 0,38 mmol) và DIPEA khan (89 μL , 0,51 mmol) trong DMF khan (5 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT qua đêm và sau đó bay hơi trong chân không. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]-N-(2-metoxetyl)benzamid (18 mg, Ví dụ 40) dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,59 (s, 1H), 8,44-8,61 (m, 1H), 7,80 (d, $J = 7,50$ Hz, 2H), 7,40 (d, $J = 7,49$ Hz, 2H), 6,98 (br. s., 2H), 5,01 (s, 2H), 4,04 (br. s., 1H), 3,38-3,44 (m, 4H), 3,29-3,30 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 1,58-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,53$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M $^+$ H) $^+$]: 448

Ví dụ 41

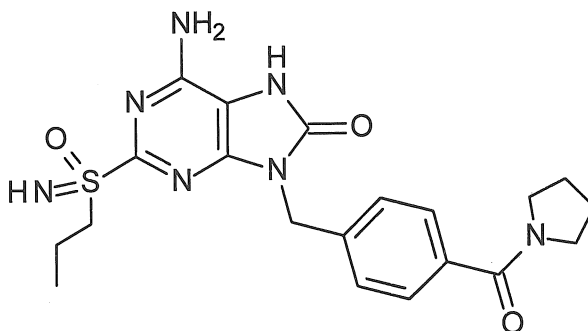
6-amino-9-[[4-(piperidin-1-carbonyl)phenyl]metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**41**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 40** bằng cách sử dụng hợp chất piperidin thay cho 2-metoxyetanamin. Hợp chất 6-amino-9-[[4-(piperidin-1-carbonyl)phenyl]methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (6,5 mg, **Ví dụ 41**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,80 (s, 1H), 7,31-7,39 (m, 4H), 7,04 (br. s., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,03 (s, 1H), 3,55 (br. s., 2H), 3,26-3,39 (m, 4H), 1,43-1,68 (m, 8H), 0,93 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 458.

Ví dụ 42

6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(pyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]methyl]-7H-purin-8-on

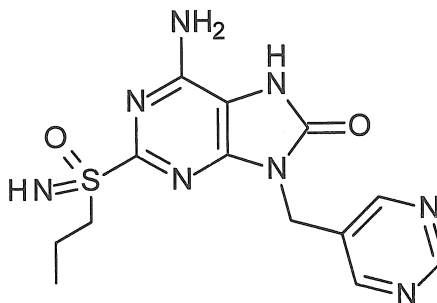
**42**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 40** bằng cách sử dụng hợp chất pyrrolidin thay cho 2-metoxyetanamin. Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(pyrrolidin-1-carbonyl) phenyl]methyl]-7H-purin-8-on (8,0 mg, **Ví dụ 42**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 10,60 (s, 1H), 7,48 (d, $J = 7,31$ Hz, 2H), 7,37 (d, $J = 8,03$ Hz, 2H), 6,99 (br. s., 2H), 5,00 (s, 2H), 4,10 (s, 1H), 3,40-3,46 (m, 2H), 3,31-3,34 (m, 4H), 1,62-1,67 (m,

4H), 1,62-1,67 (m, 2H), 0,91 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}^+\text{H})^+]$: 444

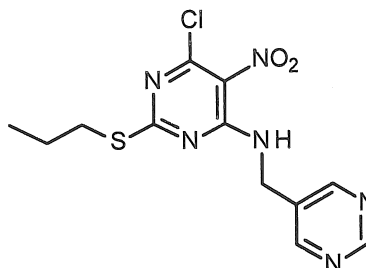
Ví dụ 43

6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on



43

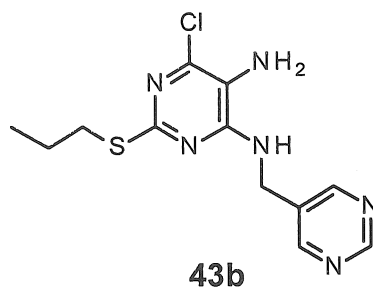
Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-5-nitro-2-propylsulfanyl-N-(pyrimidin-5-ylmetyl)pyrimidin-4-amin



43a

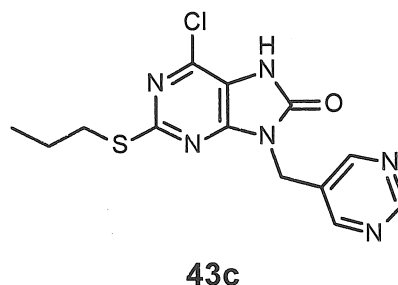
Hợp chất 43a được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 4,6-diclo-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-5-nitro-2-(propylthio)-N-(pyrimidin-5-ylmetyl)-pyrimidin-4-amin (4,0 g, hợp chất 43a) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 341.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-N4-(pyrimidin-5-ylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin



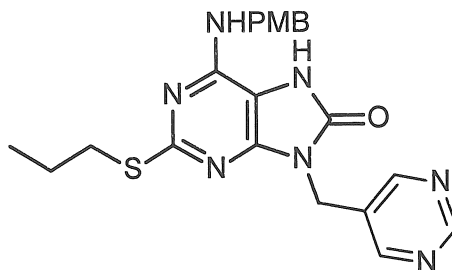
Hợp chất **43b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-5-nitro-2-(propylthio)-*N*-(pyrimidin-5-ylmetyl) pyrimidin-4-amin (hợp chất **43a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-*N*4-(pyrimidin-5-ylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (1,0 g, hợp chất **43b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 311.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on



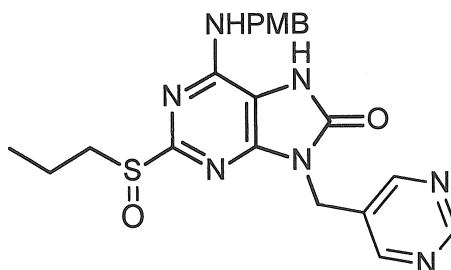
Hợp chất **43c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-*N*4-(pyrimidin-5-ylmetyl)pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **43b**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on (0,5 g, hợp chất **43c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 337.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxyphehyl)metylamin]-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on

**43d**

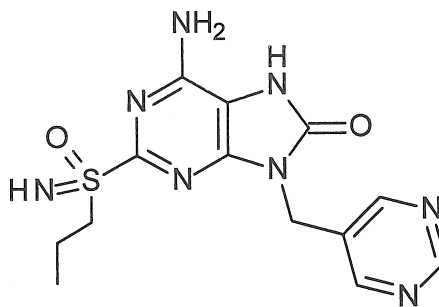
Hợp chất **43d** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmethyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **43c**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl) metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on (300 mg, hợp chất **43d**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 438.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfinyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on

**43e**

Hợp chất **43e** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **43d**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfinyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on (280 mg, hợp chất **43e**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 454.

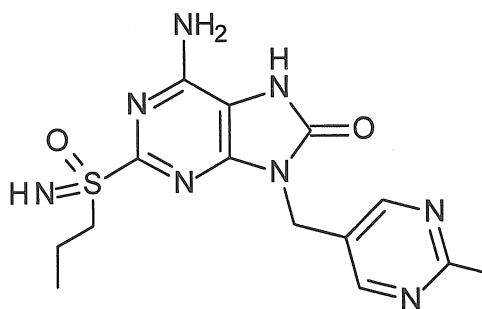
Bước 6: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on

**43**

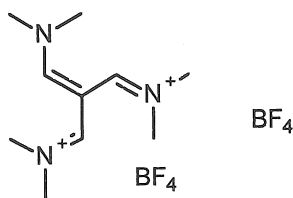
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfiny-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **43e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7*H*-purin-8-on (70 mg, **Ví dụ 43**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 9,13 (s, 1 H), 8,83 (s, 2 H), 7,07 (br. s., 2 H), 5,04 (s, 2 H), 4,08 (s, 1 H), 3,27 - 3,34 (m, 2 H), 1,50 - 1,69 (m, 2 H), 0,92 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 349.

Ví dụ 44

6-amino-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

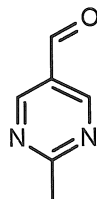
**44**

Bước 1: Điều chế hợp chất *N,N'*-[2-[1-(dimethylamino)metyliden]propan-1,3-diyliden]bis(*N*-metylmetyanamini) bis(tetraflororat)

**44a**

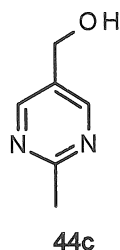
Bổ sung POCl_3 (165,5 g) vào DMF đã được làm lạnh (400 mL) trong bình đáy tròn ở -10°C . Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 0°C trong 3 giờ. Bổ sung axit 2-bromoacetic (50 g, 360 mmol) vào hỗn hợp phản ứng này ở 0°C . Hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 80°C trong 16 giờ, sau đó DMF được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn màu đỏ sẫm được để nguội xuống nhiệt độ trong phòng và bổ sung natri tetraflororat (100 g, 911 mmol) vào phần cặn này. Sau khi hỗn hợp phản ứng này được làm lạnh bằng bể đá, hợp chất N,N' -[2-[1-(dimethylamino)methylidene]propan-1,3-diylidene]bis(N -methylmetanamine) bis(tetraflororat) (120g, hợp chất **44a**) thu được bằng cách lọc dưới dạng chất rắn màu nâu và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế.

Bước 2: Điều chế hợp chất 2-methylpyrimidin-5-carbaldehyt

**44b**

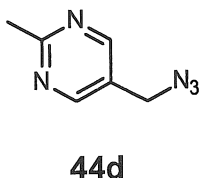
Bổ sung NaOH (120 g, 3,0 mmol) vào hỗn hợp của N,N' -[2-[1-(dimethylamino)methylidene]propan-1,3-diylidene]bis(N -methylmetanamine) bis(tetraflororat) (70 g, 196 mmol, hợp chất **44a**) và axetamidin HCl (37 g, 392 mmol) trong MeCN/ H_2O (400 mL, V/V=1/1) ở 15°C , và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được trung hòa đến độ pH 6-7 bằng AcOH, được chiết bằng etyl axetat (100 mL) ba lần. Lớp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 2-methylpyrimidin-5-carbaldehyt (10 g, hợp chất **44b**) dưới dạng chất rắn màu vàng.

Bước 3: Điều chế hợp chất (2-methylpyrimidin-5-yl)metanol



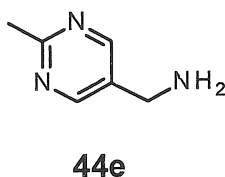
Bổ sung NaBH_4 (7,5 g, 197 mmol) vào hỗn hợp của 2-methylpyrimidin-5-carbaldehyt (8 g, 66 mmol, hợp chất **44b**) trong MeOH (100 mL) ở 0 °C, và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở 15°C trong 3 giờ. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được dừng bằng dung dịch NH_4Cl bão hòa (30 mL), được chiết bằng etyl axetat (20 mL) ba lần. Lớp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra (2-methylpyrimidin-5-yl)metanol (4,1 g, 51%, hợp chất **44c**) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 4: Điều chế hợp chất 5-(azidometyl)-2-methylpyrimidin



Bổ sung DPPA (27 g, 83 mmol) và DBU (25 g, 164 mmol) vào hỗn hợp của (2-methylpyrimidin-5-yl)metanol (4,1 g, 33 mmol, hợp chất **44c**) trong CHCl_3 (40 mL) và toluen (40 mL) ở 0°C và được khuấy ở 15°C trong 16 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng DCM (100 mL) và được rửa bằng nước (50 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan, được lọc và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng sắc ký cột để tạo ra 5-(azidometyl)-2-methylpyrimidin thô (2,8 g, hợp chất **44d**) dưới dạng dầu nhẹ.

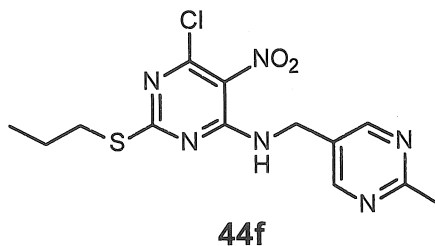
Bước 5: Điều chế hợp chất (2-methylpyrimidin-5-yl)metanamin.



Hỗn hợp của 5-(azidometyl)-2-methylpyrimidin (2,8 g, 18,8 mmol, hợp chất **44d**) và Pd/C (500 mg) trong MeOH (100 mL) được khuấy trong 1 atm của môi trường H_2 ở 15°C trong 1 giờ. Sau đó, lọc hỗn hợp phản ứng này, và phần dịch lọc được cô *trong*

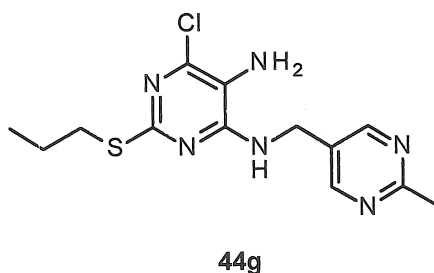
chân không để tạo ra (2-methylpyrimidin-5-yl)metanamin (1,8 g, 78%, hợp chất **44e**) dưới dạng chất rắn màu trắng.

Bước 6: 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin



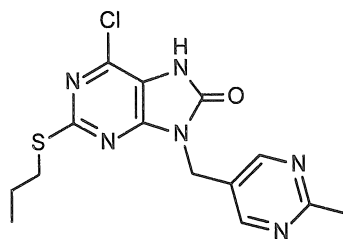
Hợp chất **44f** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất (2-methylpyrimidin-5-yl)metanamin (hợp chất **44e**) thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (2,8 g, hợp chất **44f**) thu được dưới dạng dầu màu vàng nhạt MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 355.

Bước 7: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



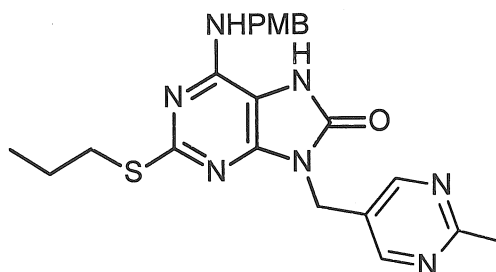
Hợp chất **44g** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, **Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **44f**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Thu được hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (2,1 g, hợp chất **44g**) và được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 325.

Bước 8: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**44h**

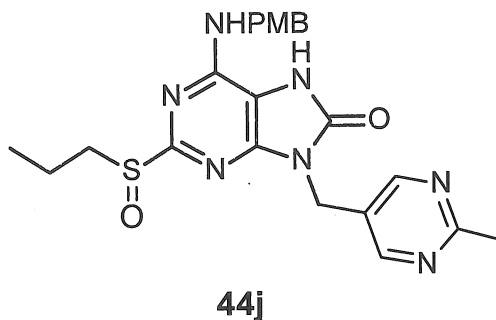
Hợp chất **44h** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **44g**) thay cho 6-clo-*N*4-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (**1,8g**, hợp chất **44h**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

Bước 9: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**44i**

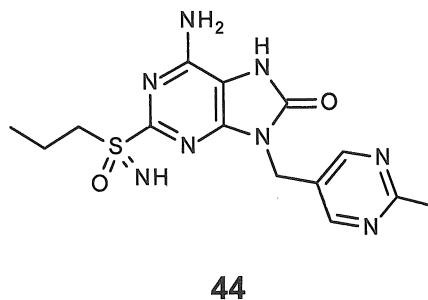
Hợp chất **44i** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **44h**) thay cho 6-clo-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15c**). Hợp chất 6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmethyl)-7*H*-purin-8-on (**500 mg**, hợp chất **44i**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 452.

Bước 10: Điều chế hợp chất 6-[(4-metoxyphenyl)methylamino]-9-[(2-methylpyrimidin-5-yl)methyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **44j** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 6 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-2-propylsulfanyl-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **43i**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (420 mg, hợp chất **44j**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 468.

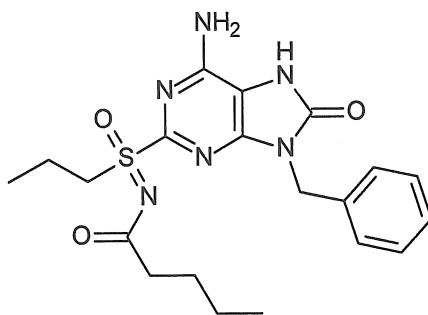
Bước 11: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 6-[(4-metoxypheyl)metylamino]-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **44j**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-amino-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (16,5 mg, Ví dụ **44**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 8,71 (s, 2 H), 6,98 (s, 2 H), 4,99 (s, 2 H), 4,10 (s, 1 H), 3,35 (m, 2 H), 2,59 (s, 3 H), 1,65-1,62 (m, 2H), 0,95-0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 363.

Ví dụ 46

***N*-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]pentanamit**

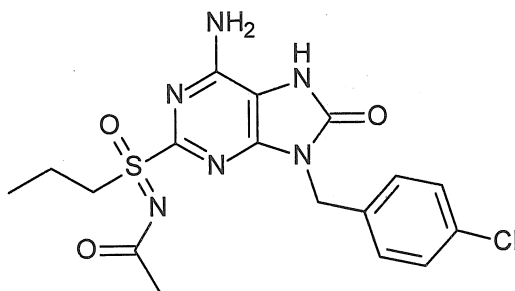


46

Bổ sung anhydrit của axit valeric (41 mg, 0,22 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (70 mg, 0,21 mmol, hợp chất 4) trong pyridin (2 mL). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 6 giờ. Sau khi phản ứng, dung môi này được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra hợp chất *N*-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanylidene]pentanamit (13,7 mg, **Ví dụ 46**). ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,29-7,32 (m, 5H), 7,19 (br. s., 2H), 4,90 (m, 2H), 3,48-3,50 (m, 2H), 2,17 (t, $J = 7,2\text{Hz}$, 2H), 1,50-1,70 (m, 2H), 1,39-1,47 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 1H), 1,47-1,59 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,40\text{Hz}$, 3H), 0,80 (t, $J = 7,39\text{ Hz}$, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 431.

Ví dụ 47

***N*-[[6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-7*H*-purin-2-yl]-oxo-propyl- λ^4 -sulfanylidene] axetamit**

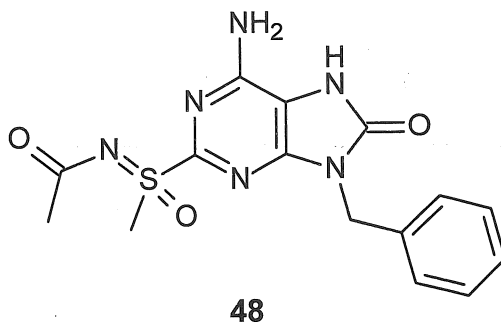


47

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 46** bằng cách sử dụng hợp chất anhydrit axetic và 6-amino-9-(4-clobenzylmetyl)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9**) thay cho anhydrit của axit valeric và 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (**Ví dụ 4**). Hợp chất *N*-[[6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-7*H*-purin-2-yl]-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]axetamit (2 mg, **Ví dụ 47**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,31-7,40 (m, 4H), 7,29 (br. s., 2H), 4,95 (s, 2H), 3,42-3,57 (m, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,61-1,76 (m, 1H), 1,47-1,59 (m, 1H), 0,89 (t, $J = 7,40$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

Ví dụ 48

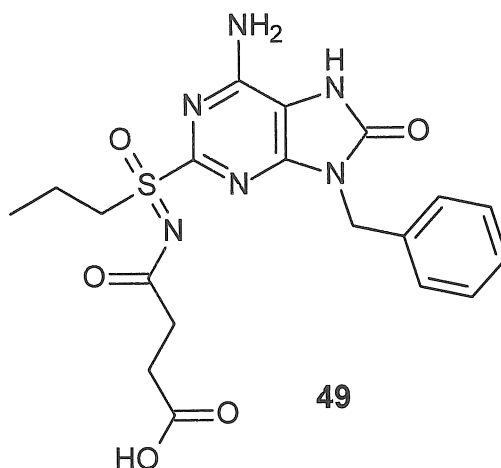
N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-metyl-oxo- λ^4 -sulfanyliden]axetamit



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 46** bằng cách sử dụng hợp chất anhydrit axetic thay cho anhydrit của axit valeric. Hợp chất *N*-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-metyl-oxo- λ^4 -sulfanyliden]axetamit (44 mg, **Ví dụ 48**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,80 (br. s., 1H), 7,26-7,36 (m, 5H), 7,18 (br. s., 2H), 4,96 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 361.

Ví dụ 49

Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 46** bằng cách sử dụng hợp chất anhydrit suxinic thay cho anhydrit của axit valeric. Axit 4-[[[6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-7H-purin-2-yl]-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic (500 mg, **Ví dụ 49**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,31-7,41 (m, 5H), 7,21 (br. s., 2H), 4,88-5,00 (m, 2H), 3,40-3,64 (m, 2H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,30-2,36 (m, 2H), 1,56-1,66 (m, 2H), 0,89 (t, $J=7,4$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481.

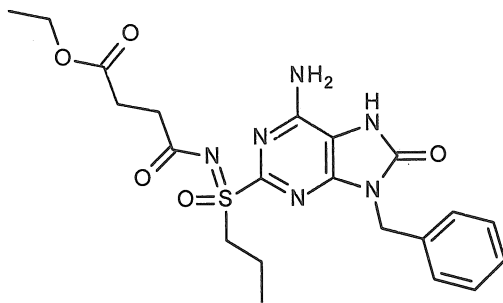
Tách hợp chất của **Ví dụ 49** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 49-A** (rửa giải nhanh hơn, 105 mg) và **Ví dụ 49-B** (rửa giải chậm hơn, 106,1 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak IC-3.)

Ví dụ 49-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,40 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 3,44-3,55 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,28-2,32 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 0,87-0,910,87 (t, $J=7,8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481

Ví dụ 49-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 7,46 (s, 2H), 7,26-7,32 (m, 5H), 4,95 (s, 2H), 3,48-3,53 (m, 2H), 2,42-2,45 (m, 2H), 2,28-2,31 (m, 2H), 1,55-1,69 (m, 2H), 0,87-0,90 (t, $J=7,8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 481

Ví dụ 50

Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoat



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 46** bằng cách sử dụng hợp chất etyl 4-clo-4-oxo-butanoat thay cho anhydrit của axit valeric. Hợp chất *N*-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidene]benzamid (30 mg, **Ví dụ 50**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng.

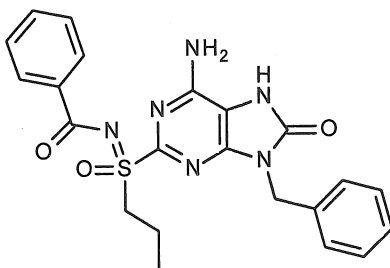
Tách hợp chất của **Ví dụ 50** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 50-A** (rửa giải nhanh hơn, 11 mg) và **Ví dụ 50-B** (rửa giải chậm hơn, 12 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak OD-3.)

Ví dụ 50-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28-7,35 (m, 5H), 7,22 (br. s., 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Ví dụ 50-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,28-7,35 (m, 5H), 7,22 (br. s., 2H), 4,94 (s, 2H), 3,98-4,03 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 2H), 2,33-2,40 (m, 4H), 1,55-1,69 (m, 2H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 475.

Ví dụ 51

N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl-λ⁴-sulfanylidene]benzamid



Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 46** bằng cách sử dụng hợp chất benzoyl benzoat thay cho anhydrit của axit valeric. Hợp chất *N*-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7*H*-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanylidene]benzamid (220 mg, **Ví dụ 51**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,77 (br.s., 1H), 8,08 - 7,89 (m, 2H), 7,61 - 7,41 (m, 3H), 7,31 - 7,07 (m, 7H), 4,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,72 - 3,56 (m, 2H), 1,84 - 1,61 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 451.

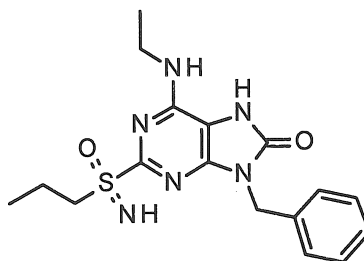
Tách hợp chất của **Ví dụ 51** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 51-A** (rửa giải nhanh hơn, 50 mg) và **Ví dụ 51-B** (rửa giải chậm hơn, 50,5 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak OD-3S.)

Ví dụ 51-A: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,77 (br. s., 1H), 7,89-8,08 (m, 2H), 7,41-7,61 (m, 3H), 7,07-7,31 (m, 7H), 4,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,56-3,72 (m, 2H), 1,61-1,84 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 451.

Ví dụ 51-B: ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,78 (br. s., 1H), 7,94-8,05 (m, 2H), 7,42-7,62 (m, 3H), 7,07-7,31 (m, 7H), 4,88 (d, $J = 3,8$ Hz, 2H), 3,60-3,73 (m, 2H), 1,61-1,90 (m, 2H), 0,97 (t, $J = 7,8$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 451.

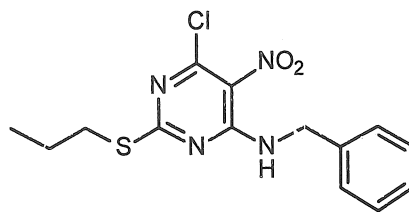
Ví dụ 52

9-benzyl-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



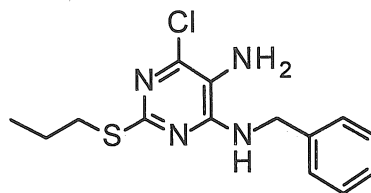
52

Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-amin

**52a**

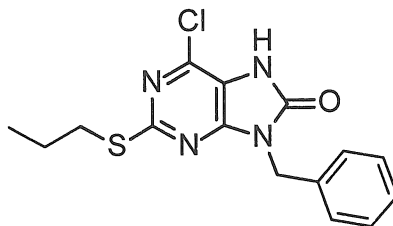
Hợp chất **52a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất benzylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-amin (35g, hợp chất **52a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 339.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*4-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin

**52b**

Hợp chất **52b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-benzyl-6-clo-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-amin (hợp chất **52a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất *N*4-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (28,0 g, hợp chất **52b**) thu được dưới dạng chất rắn màu nâu. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 309.

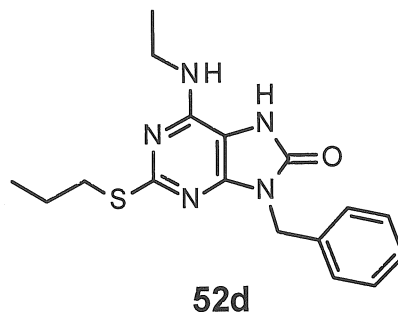
Bước 3: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on

**52c**

Hợp chất **52c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất *N*4-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **52b**) thay

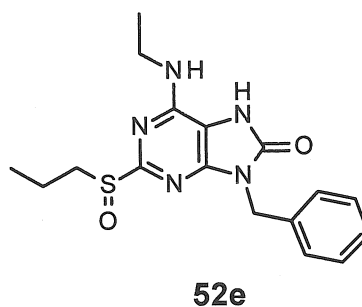
cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (24,0 g, hợp chất **52c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 335.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Bổ sung EtNH₂·HCl (1,7 g, 20,6 mmol) và *N*-etyl-*N*-isopropylpropan-2-amin (5,4 g, 41,4 mmol) vào dung dịch của 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (2,3 g, 6,9 mmol, hợp chất **52c**) trong *n*-BuOH (8 mL). Bình phản ứng này được đậy kín và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 130°C trong 2 giờ. Dung môi này được loại bỏ *trong chân không*. Phần cặn được tạo huyền phù trong EtOAc (20 mL), được rửa bằng nước (15 mL) hai lần và nước muối (30 mL). Lớp hữu cơ được tách ra được làm khô bằng natri sulfat khan và được cô *trong chân không* để tạo ra 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,2 g, hợp chất **52d**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 344

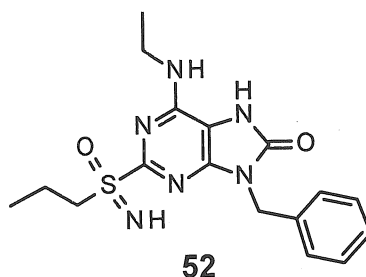
Bước 5: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on



Bổ sung *m*-CPBA (415 mg, 2,4 mmol) trong THF (2 mL) vào dung dịch của 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (682 mg, 2,0 mmol, hợp chất **51d**) trong THF (8 mL) ở nhiệt độ 0°C trong môi trường N₂. Sau khi bổ sung, hỗn hợp

này được khuấy ở nhiệt độ này trong 30 phút cho đến khi dung dịch trong tạo thành. Phản ứng này được dừng bằng cách bổ sung dung dịch Na_2SO_3 bão hòa (5 mL), được chiết bằng *i*-PrOH/DCM (20 mL, V/V=1/3) hai lần. Lốp hữu cơ được thu gom được làm khô bằng Na_2SO_4 và được cô để tạo ra 9-benzyl-6-(etyl-amino)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (580 mg, hợp chất **52e**) dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 360.

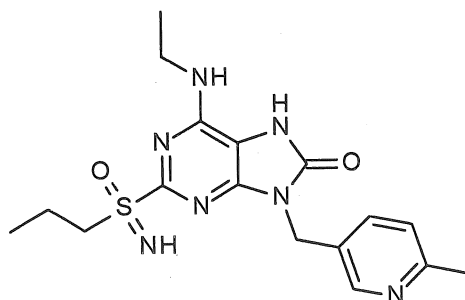
Bước 6: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(etyl-amino)-2-(propylsulfonylimidoyl)-7H-purin-8-on



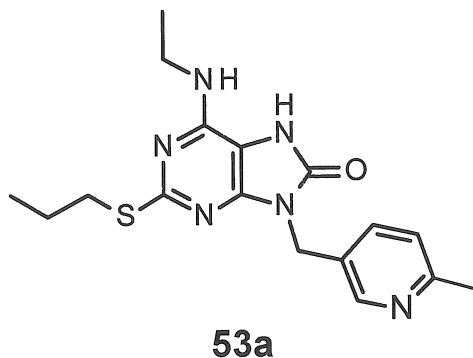
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(etyl-amino)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (280 mg, hợp chất **52e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 9-benzyl-6-(etyl-amino)-2-(propylsulfonylimidoyl)-7H-purin-8-on (94 mg, Ví dụ **52**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,65 (s, 1H), 7,50-7. 22 (m, 5H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,07 (s, 1H), 3,58-3,44 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 1,78-1,54 (m, 2H), 1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,93 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 375.

Ví dụ 53

6-(etyl-amino)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonylimidoyl)-7H-purin-8-on

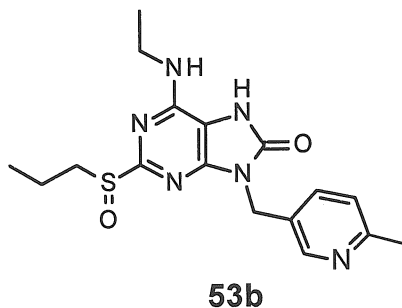


Bước 1: Điều chế hợp chất 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



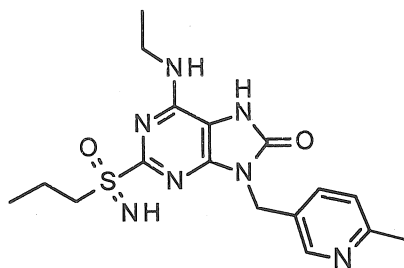
Hợp chất **53a** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **34e**) thay cho 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **52c**). Hợp chất 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (810 mg, hợp chất **53a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 359.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on

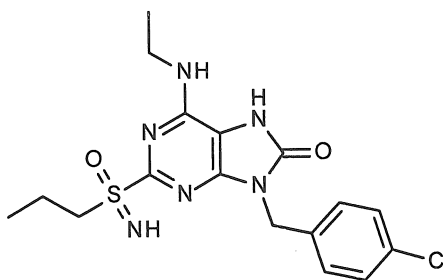


Hợp chất **53b** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **53a**) thay cho 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **52d**). Hợp chất 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (380 mg, hợp chất **53b**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 375.

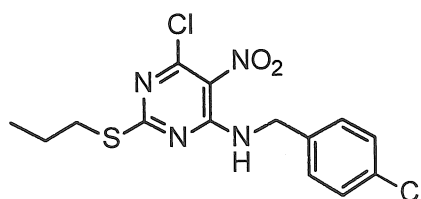
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-(etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

**53**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 6-(ethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]-2-propylsulfonimidoyl-7H-purin-8-one (280 mg, hợp chất **53b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)methyl]-2-propylsulfonimidoyl-7H-purin-8-one (hợp chất **15f**). Hợp chất 6-(ethylamino)-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-one (78 mg, **Ví dụ 53**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,56 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,62-7,64 (dd, $J = 8,0, 2,4$ Hz, 1H), 7,20-7,22 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,00 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,50-3,45 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,61-1,71 (m, 2H), 1,18-1,21 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H), 0,95-0,95 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 390.

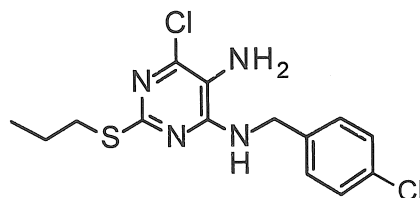
Ví dụ 54**9-[(4-clophenyl)methyl]-6-(ethylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-clo-N-[(4-clophenyl)methyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin

**54a**

Hợp chất **54a** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất (4-clophenyl)metylamin thay cho (2-clophenyl)metylamin. Hợp chất 6-clo-*N*-[(4-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (11 g, hợp chất **54a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

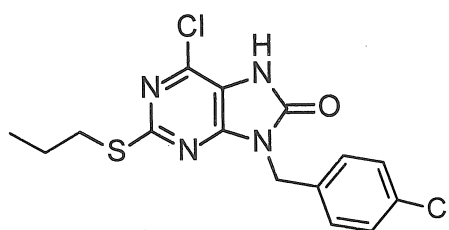
Bước 2: Điều chế hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin



54b

Hợp chất **54b** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-4-clobenzyl-6-clo-5-nitro-2-(propylthio)pyrimidin-4-amin (hợp chất **54a**) thay cho 6-clo-*N*-[(2-clophenyl)metyl]-5-nitro-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4-amin (hợp chất **15a**). Hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (4,8 g, hợp chất **54b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 343.

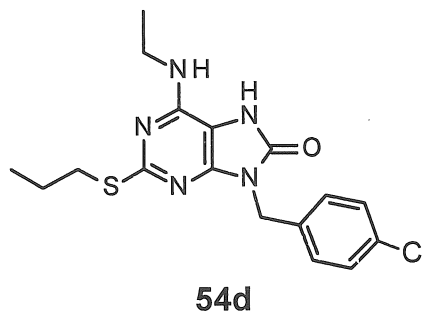
Bước 3: Điều chế hợp chất 6-clo-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



54c

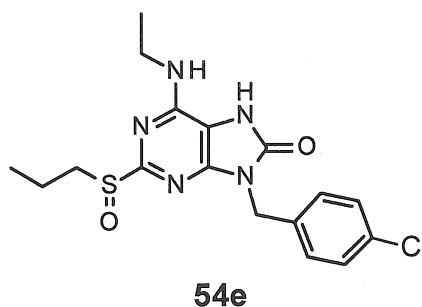
Hợp chất **54c** được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-*N*4-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **54b**) thay cho 6-clo-*N*-4-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-pyrimidin-4,5-diamin (hợp chất **15b**). Hợp chất 6-clo-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (4,5 g, hợp chất **54c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 369.

Bước 4: Điều chế hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



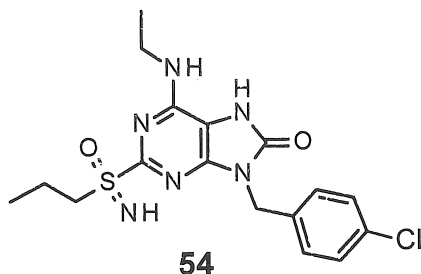
Hợp chất **54d** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-clo-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **54c**) thay cho 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **52c**). Hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (400 mg, hợp chất **54d**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 378.

Bước 5: Điều chế hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on



Hợp chất **54e** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **54d**) thay cho 9-benzyl-6-clo-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **52d**). Hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on (300 mg, hợp chất **54e**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 394.

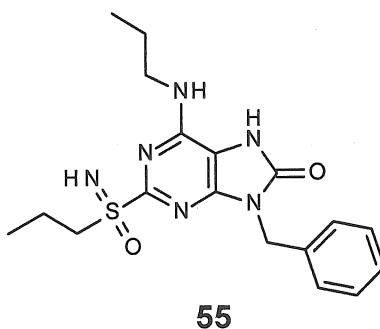
Bước 6: Điều chế hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



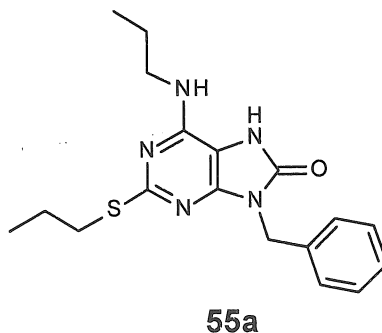
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamino)-2-propylsulfiny-7*H*-purin-8-on (hợp chất **54e**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfiny-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). Hợp chất 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (86 mg, **Ví dụ 54**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,50 (s, 1H), 7,31-7,42 (m, 3H), 6,97 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 4,96 (s, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,42-3,59 (m, 2H), 3,30-3,39 (m, 2H), 1,54-1,76 (m, 2H), 1,15-1,28 (m, 3H), 0,86-0,99 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 409.

Ví dụ 55

9-benzyl-6-(propylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

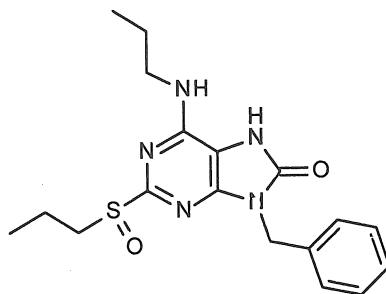


Bước 1: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on



Hợp chất **55a** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất propan-1-amin thay cho EtNH₂·HCl. Hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (820 mg, hợp chất **55a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 358.

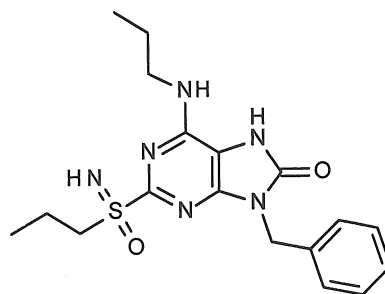
Bước 2: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on



55b

Hợp chất **55b** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **55a**) thay cho 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **52d**). Hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (400 mg, hợp chất **55b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 374.

Bước 3: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on



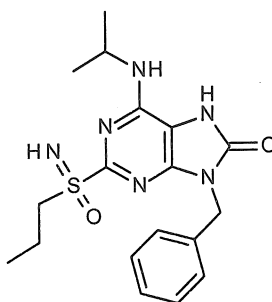
55

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 15, Bước 7 bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **55b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 9-benzyl-6-(propylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (113,5 mg, Ví dụ 55) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz,

DMSO- d_6 δ ppm: 10,67 (s, 1H), 7,45-7,19 (m, 5H), 7,16-7,01 (m, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,52-3,40 (m, 2H), 3,36-3,28 (m, 2H), 1,81-1,44 (m, 4H), 1,06-0,79 (m, 6H). MS obs. (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 389.

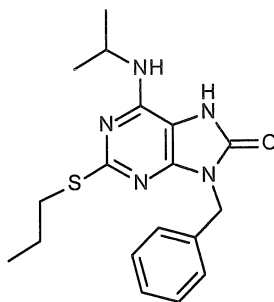
Ví dụ 56

9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



56

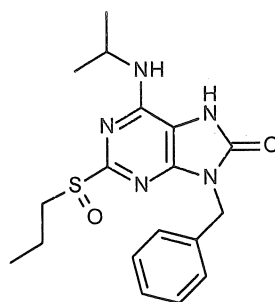
Bước 1: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on



56a

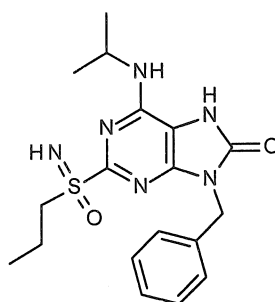
Hợp chất **56a** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất propan-2-amin thay cho EtNH₂·HCl. Hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,5 g, hợp chất **56a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 358.

Bước 2: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on

**56b**

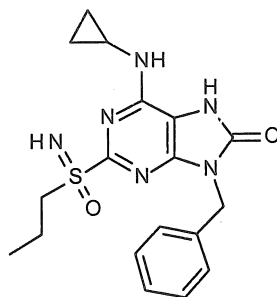
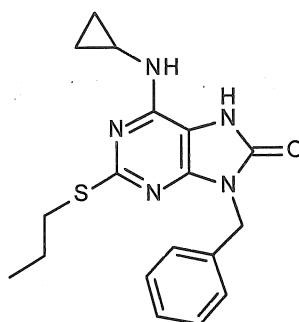
Hợp chất **56b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 52, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **56a**) thay cho 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **52d**). Hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,35 g, hợp chất **56b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 373.

Bước 3. Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

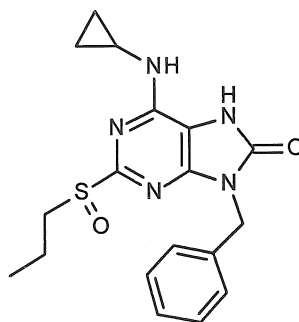
**56**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **56b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 9-benzyl-6-(isopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (100 mg, **Ví dụ 56**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,45 (br. s., 1H), 7,47-7,21 (m, 5H), 6,93-6,80 (m, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,26-4,17 (m, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,38-3,37 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 2H), 1,23 (dd, *J* = 6,4, 2,1 Hz, 6H), 0,92 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 389.

Ví dụ 57

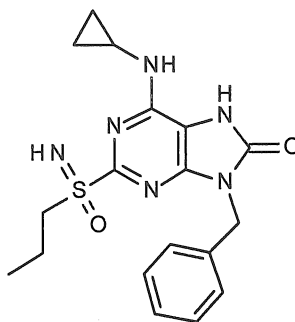
9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on**57****Bước 1: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on****57a**

Hợp chất **57a** được điều chế tương tự với Ví dụ 52, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất xyclopropanamin thay cho EtNH₂·HCl. Hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfanyl-7H-purin-8-on (1,35g, hợp chất **57a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 356.

Bước 2: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfinyl-7H-purin-8-on**57b**

Hợp chất **57b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 52, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on thay cho 9-benzyl-6-(etylamin)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (**52d**). Hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (1,35g, hợp chất **57b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 372

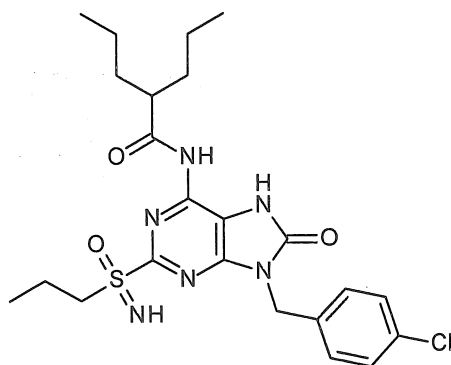
Bước 3: Điều chế hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on

**57**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **57b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). Hợp chất 9-benzyl-6-(xyclopropylamino)-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-8-on (30,5 mg, **Ví dụ 57**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 7,40-7,57 (m, 1H), 7,28-7,34 (m, 5H), 4,97 (s, 2H), 4,12 (s, 1H), 3,38-3,40 (m, 2H), 1,65-1,70 (m, 2H), 0,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,80-0,81 (m, 2H), 0,52-0,59 (m, 2H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 387.

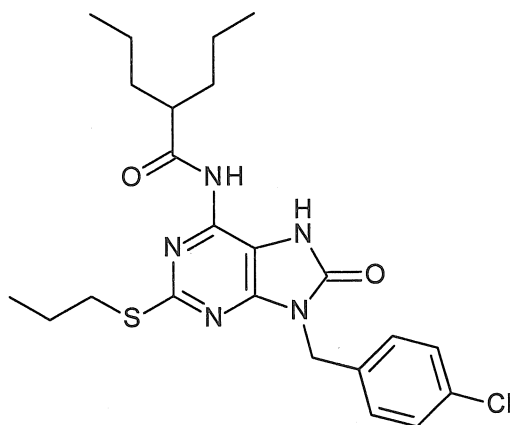
Ví dụ 58

***N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit**



58

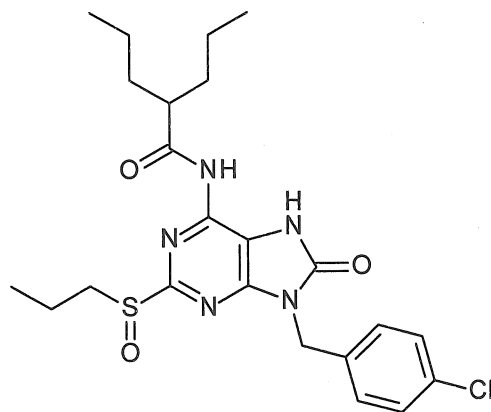
Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit



58a

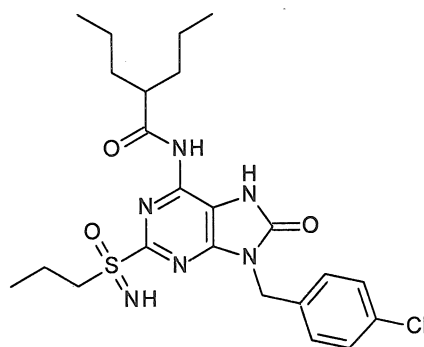
Bổ sung 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-8-on (2,2 g, 6,29 mmol, hợp chất **9c**), anhydrit 2-propylpentanoic (17 g, 62,9 mmol) và axit sulfuric (308 mg, 3,14 mmol) vào lọ vi sóng dung tích 50mL. Lọ nhỏ được đậy kín và được gia nhiệt trong vi sóng ở nhiệt độ 70°C trong 10 phút. Sau đó hỗn hợp phản ứng này được pha loãng bằng H₂O (50 mL) và được trung hòa bằng dung dịch natri bicarbonat bão hòa. Hỗn hợp này được chiết bằng DCM. Lớp hữu cơ được làm khô bằng Na₂SO₄ và được cô *trong chân không*. Nguyên liệu thô này được tinh chế bằng sắc ký nhanh (silica gel, 40 g, 100% DCM) để tạo ra *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (2,9 g, hợp chất **58a**) dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 476.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit

**58b**

Hợp chất **58b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 6** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfany-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (2,9 g, hợp chất **58a**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfany-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15e**). *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (2,8 g, hợp chất **58b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 492.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit

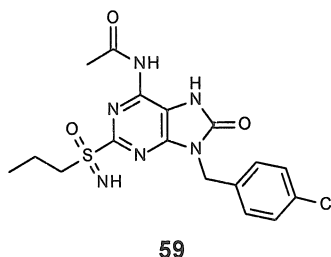
**58**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 15, Bước 7** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**) thay cho 6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **15f**). *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (21 mg, **Ví dụ 58**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,15 (s, 1H), 10,45 (br. s, 1H), 7,39 (s, 4H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (s, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,68-

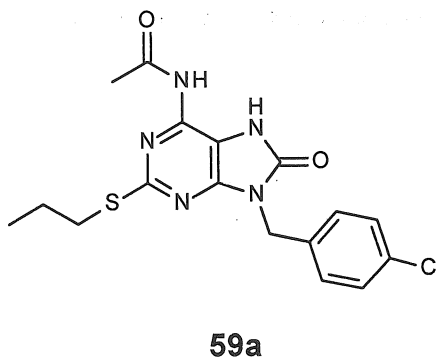
2,73 (m, 1H), 1,56-1,65 (m, 4H), 1,24-1,42 (m, 6H), 0,90 (t, $J = 8$ Hz, 3H), 0,88 (t, $J = 8$ Hz, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 507.

Ví dụ 59

***N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]axetamit**

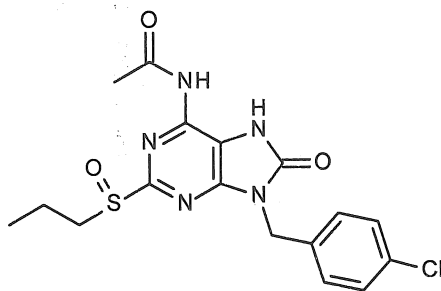


Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit



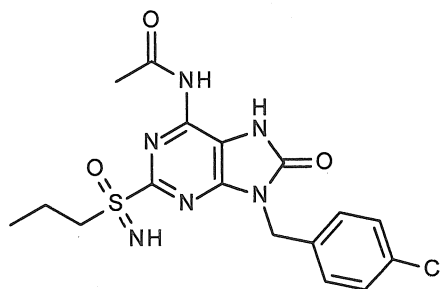
Hợp chất **59a** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất axetyl axetat thay cho anhydrit 2-propylpentanoic. Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit (300 mg, hợp chất **59a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 392.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit

**59b**

Hợp chất **59b** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit (300 mg, 0,76 mmol, hợp chất **59a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit (260 mg, hợp chất **59b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 408.

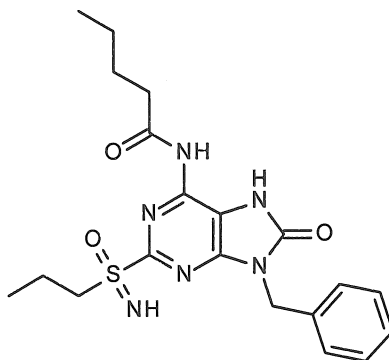
Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]axetamit

**59**

Hợp chất **59** được điều chế tương tự với Ví dụ 50, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]axetamit (250 mg, 0,61 mmol, hợp chất **59b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]axetamit (47 mg, Ví dụ 59) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,04 (br. s, 1H), 10,34 (s, 1H), 7,40 (s, 4H), 5,03 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,37-3,44 (m, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,60-1,66 (m, 2H), 0,91 (t, *J* = 8 Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 423.

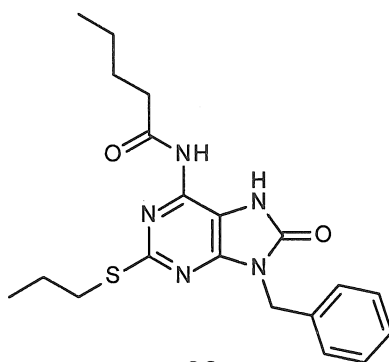
Ví dụ 60

N-[9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]pentanamit



60

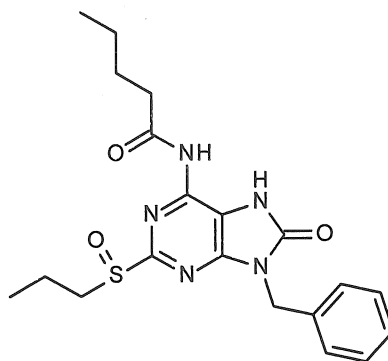
Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-(9-benzyl-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl)pentanamit



60a

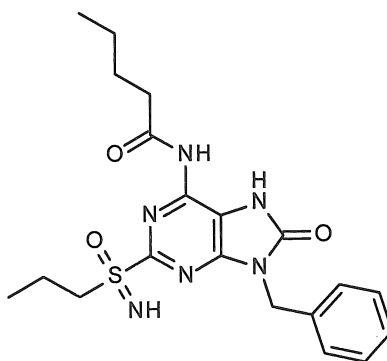
Hợp chất **60a** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất pentanoyl pentanoat (TCI, catalô số: V0006-25ML) và 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (**Ví dụ 50**) thay cho anhydrit 2-propylpentanoic và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9c**). Hợp chất *N*-(9-benzyl-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl)pentanamit (320 mg, hợp chất **60a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 400.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-(9-benzyl-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl)pentanamit

**60b**

Hợp chất **60b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-6-yl)pentanamid (310 mg, 0,77 mmol, hợp chất **60a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamid (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-6-yl)pentanamid (276 mg, hợp chất **60b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 416.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]pentanamid

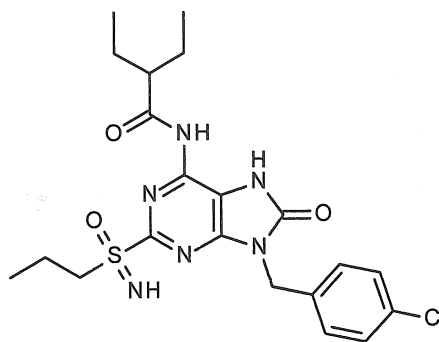
**60**

Hợp chất **60** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-6-yl)pentanamid (200 mg, 0,48 mmol, hợp chất **60b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamid (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]pentanamid (28 mg, **Ví dụ 60**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,98 (s, 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 5,04 (s, 2H), 4,27 (br. s., 1H), 3,24-3,44 (m, 2H), 2,46 (t, *J* = 8,0 Hz,

2H), 1,58-1,71 (m, 4H), 1,32-1,37 (m, 2H), 0,90-0,93 (m, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 431.

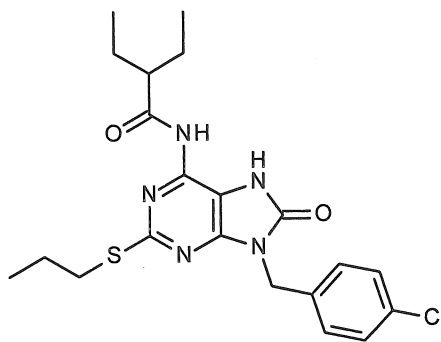
Ví dụ 61

***N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit**



61

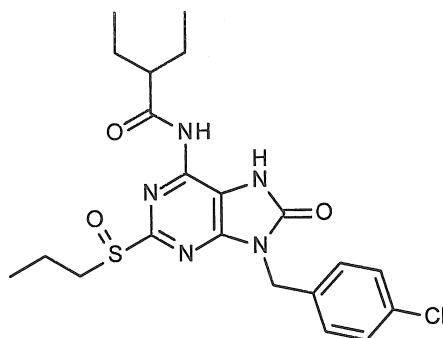
Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit



61a

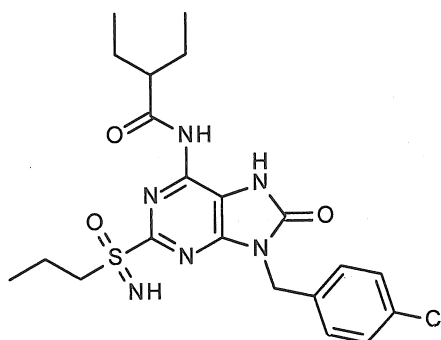
Hợp chất **61a** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2-etylbutanoyl 2-etylbutanoat thay cho anhydrit 2-propylpentanoic. Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit (150 mg, hợp chất **61a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit

**61b**

Hợp chất **61b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit (136 mg, 0,30 mmol, hợp chất **61a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit (126 mg, hợp chất **61b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺): 464.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit

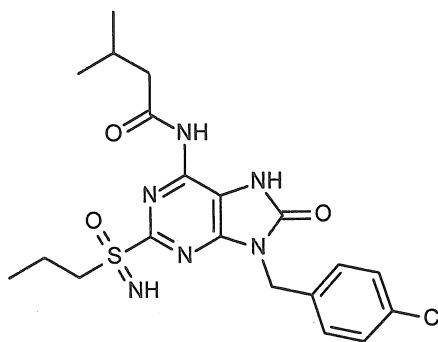
**61**

Hợp chất **61** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit (200 mg, 0,43 mmol, hợp chất **61b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-etyl-butanamit (39 mg, **Ví dụ 61**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400

MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,15 (br. s., 1H), 10,50 (br. s., 1H), 7,36-7,41 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,22-4,36 (m, 1H), 3,29-3,40 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 1,43-1,69 (m, 4H), 1,15-1,38 (m, 2H), 0,86-0,94 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479.

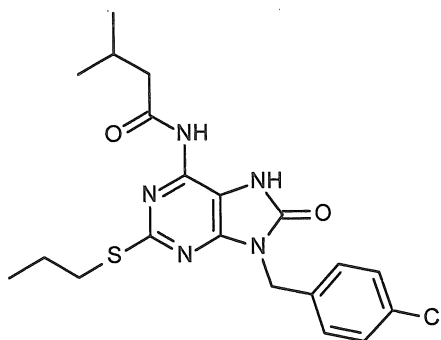
Ví dụ 62

***N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-3-metyl-butanamit**



62

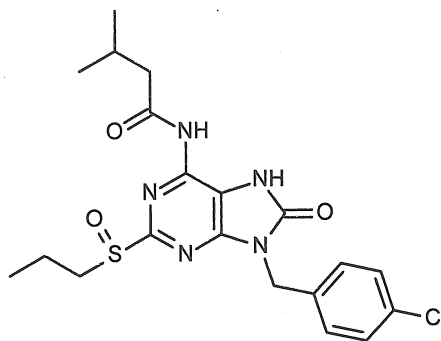
Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-3-metyl-butanamit



62a

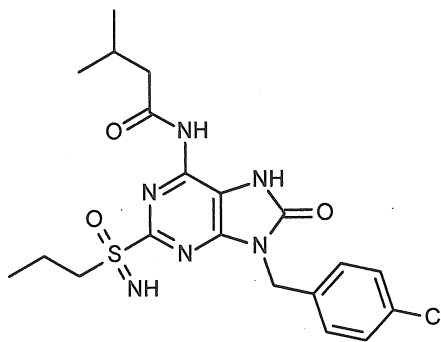
Hợp chất **62a** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2-metylbutanoyl 2-metylbutanoat (J&K, catalô số: j20-038361-25g) thay cho anhydrit 2-propylpentanoic. Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-butanamit (390 mg, hợp chất **62a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 434.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-3-metyl-butanamit

**62b**

Hợp chất **62b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-butanamit (390 mg, 0,90 mmol, hợp chất **62a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-butanamit (390 mg, hợp chất **62b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-3-metyl-butanamit

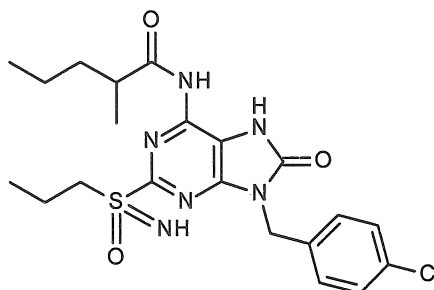
**62**

Ví dụ 62 được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-butanamit (390 mg, 0,87 mmol, hợp chất **62b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-butanamit (89 mg, **Ví dụ 62**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,07 (br. s., 1H), 10,58 (br. s., 1H), 7,36-7,43 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,30-3,37 (m, 2H), 2,36 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,05-2,19 (m, 1H),

1,63 (sxt, $J = 7,6$ Hz, 2H), 0,89-0,99 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 465.

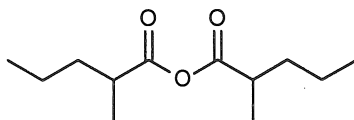
Ví dụ 63

***N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit**



63

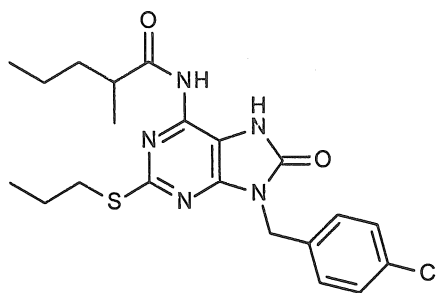
Bước 1: Điều chế hợp chất 2-methylpentanoyl 2-methylpentanoat



63a

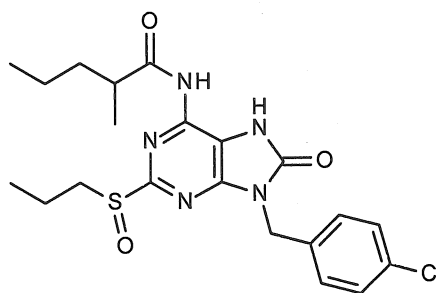
Trong bình ba cổ dung tích 250mL, axit 2-methylpentanoic (116,g, 99,9 mmol). Di-*tert*-butyl dicarbonat (10,9 g, 49,9 mmol) và magie clorua (951mg, 9,99 mmol) được hòa tan trong THF (100 mL) để tạo ra dung dịch không màu. Hỗn hợp phản ứng được khuấy ở 25°C trong 20 giờ. Hỗn hợp phản ứng này được rót vào H₂O (100 mL) và được chiết bằng EtOAc (50 mL) ba lần. Lớp hữu cơ được làm khô bằng MgSO₄ và được cô *trong chân không* để tạo ra 2-methylpentanoyl-2-methylpentanoat (19 g, hợp chất **63a**) dưới dạng dầu màu vàng nhạt, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit

**63b**

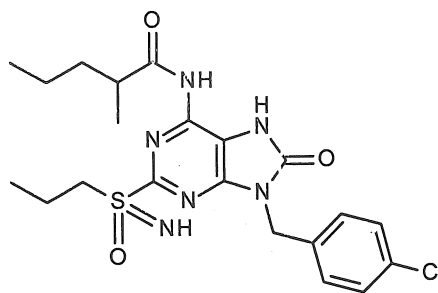
Hợp chất **63b** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2-methylpentanoyl 2-methylpentanoat (hợp chất **63b**) thay cho anhydrit 2-propylpentanoic. *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit (330 mg, hợp chất **63b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 448.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfiny-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit

**63c**

Hợp chất **63c** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit (hợp chất **63b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfiny-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit (250 mg, hợp chất **63c**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 464.

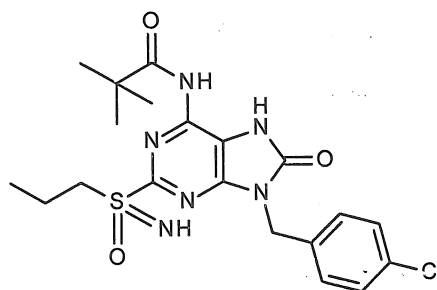
Bước 4: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit

**63**

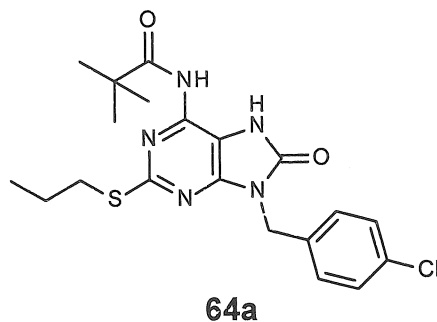
Ví dụ 63 được điều chế tương tự với **Ví dụ 58, Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit (250 mg, 0,87 mmol, hợp chất **63c**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-metyl-pentanamit (122 mg, **Ví dụ 63**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,1 (s, 1H), 10,6 (s, 1H), 7,40 (m, 4H), 5,05 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,32-3,42 (m, 2H), 2,68-2,82 (m, 1H), 1,54-1,74 (m, 2H), 1,23-1,43 (m, 4H), 1,13 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 0,91 (t, *J* = 7,2 Hz, 6H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 479.

Ví dụ 64

N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit

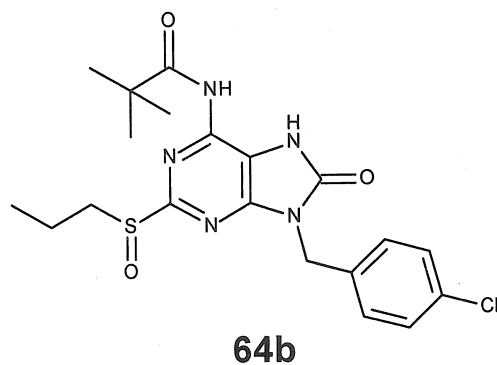
**64**

Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit



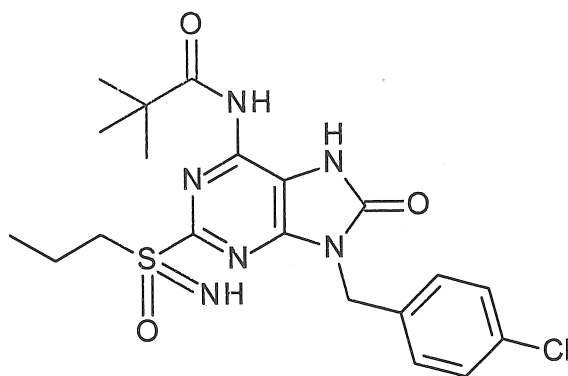
Hợp chất **64a** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 2,2-dimethylpropanoyl 2,2-dimethylpropanoat (TCI, catalô số: P1414-25ML) thay cho anhydrit 2-propylpentanoic. Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit (400 mg, hợp chất **64a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 434.

Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit



Hợp chất **64b** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit (hợp chất **64a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58a**). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit (250 mg, hợp chất **64b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 450.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetyl-propanamit (64**)**

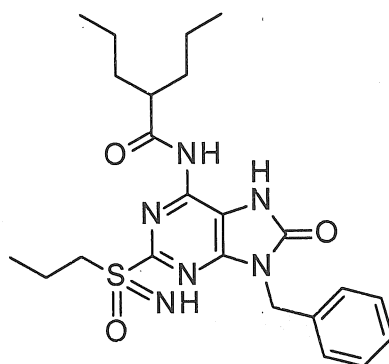


64

Ví dụ 64 được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetylpropanamit (hợp chất 64b) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất 58b). Hợp chất *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2,2-dimetylpropanamit (33,5 mg, Ví dụ 64) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 10,96 (s, 1H), 10,60 (s, 1H), 7,41 (m, 4H), 5,06 (s, 2H), 4,31 (s, 1H), 3,35-3,47 (m, 2H), 1,57-1,65 (m, 2H), 1,26 (m, 9H, 0,91 (t, $J = 8,0$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 465.

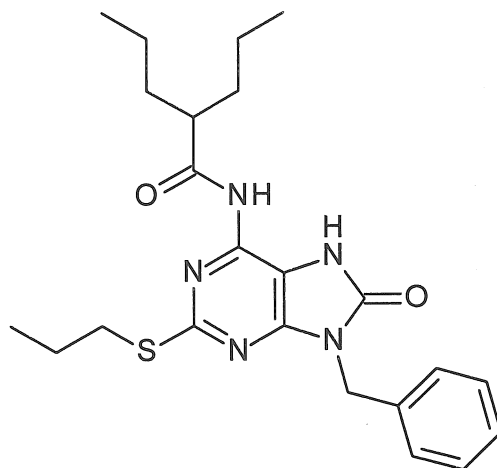
Ví dụ 65

N-[9-benzyl-8-*oxo*-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit



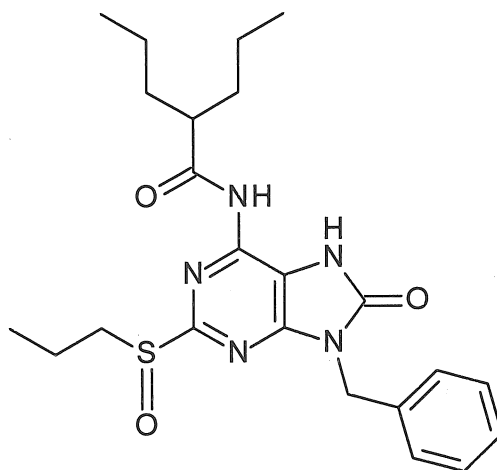
65

Bước 1: Điều chế hợp chất *N*-(9-benzyl-8-*oxo*-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit (65a)

**65a**

Hợp chất **65a** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **4a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **9c**). Hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit (500 mg, hợp chất **65a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 442.

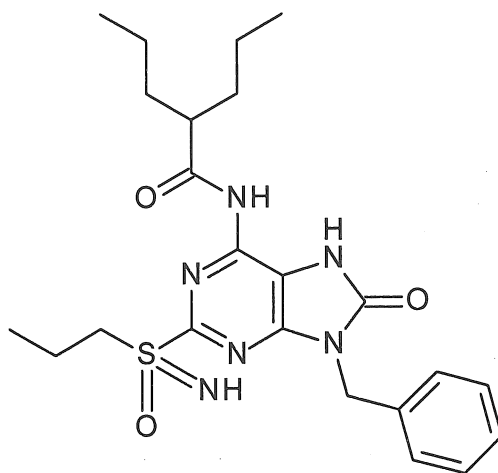
Bước 2: Điều chế hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit

**65b**

Hợp chất **65b** được điều chế tương tự với Ví dụ 58, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit (hợp chất **65a**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfanyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **50a**). Hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-

propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit (400 mg, hợp chất **65b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 458.

Bước 3: Điều chế hợp chất *N*-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit

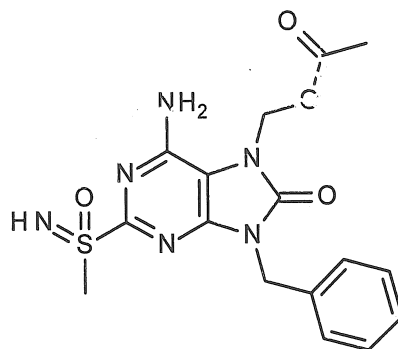


65

Ví dụ **65** được điều chế tương tự với Ví dụ **58**, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất *N*-(9-benzyl-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl)-2-propyl-pentanamit (hợp chất **65b**) thay cho *N*-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-propylsulfinyl-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (hợp chất **58b**). Hợp chất *N*-[9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7*H*-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit (25 mg, Ví dụ **65**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 11,15 (br. s., 1H), 10,45 (br. s., 1H), 7,27-7,39 (m, 5H), 5,06 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,31-3,37 (m, 2H), 2,61-2,87 (m, 1H), 1,50-1,75 (m, 4H), 1,23-1,43 (m, 6H), 0,81-0,97 (m, 9H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 473.

Ví dụ 66

[6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-yl]metyl axetat

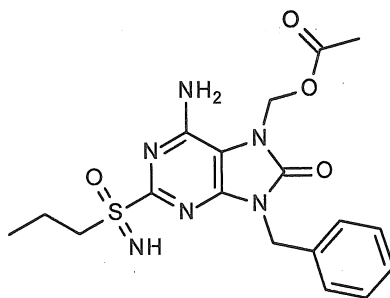


66

Bổ sung NaH (45 mg, 1,13 mmol) vào dung dịch của 6-amino-9-benzyl-2-(methylsulfonyl)-7H-purin-8-on (300 mg, 0,94 mmol, **Ví dụ 1**) trong DMF (5 mL). Phản ứng này được khuấy trong 10 phút, sau đó bổ sung clometyl axetat (123 mg, 1,13 mmol). Hỗn hợp phản ứng này được khuấy ở RT trong 0,5 giờ, sau đó được dừng bằng dung dịch NH₄Cl bão hòa và được cô *trong chân không*. Phần cặn được tinh chế bằng HPLC điều chế để tạo ra [6-amino-9-benzyl-2-(methylsulfonyl)-8-oxo-purin-7-yl]metyl axetat (8,3 mg, **Ví dụ 66**) dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,48-7,35 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,35-3,33 (m, 3H), 2,11 (s, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 391.

Ví dụ 67

[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonyl)purin-7-yl]metyl axetat



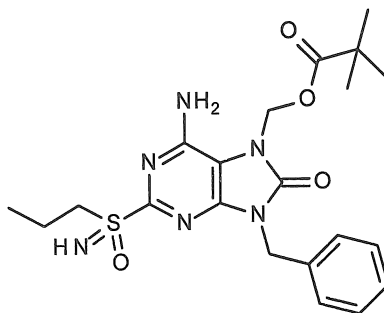
67

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 66** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 4**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(methylsulfonyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 1**). Hợp chất [6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonyl) purin-8-yl] N-etyl-N-metyl-carbammat (15 mg, **Ví dụ 67**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm: 7,45-7,43 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,55-3,44 (m, 2H),

2,12 (s, 3H), 1,81-1,74 (m, 2H), 1,02 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 419.

Ví dụ 68

[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl 2,2-dimetylpropanoat

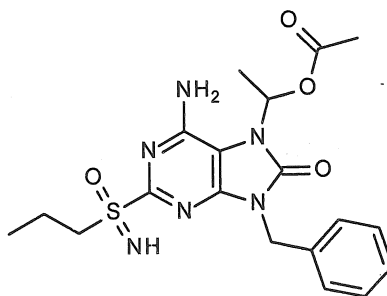


68

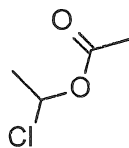
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 66** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 4**) và clometyl 2,2-dimetylpropanoat thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 1**) và clometyl axetat. Hợp chất [6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl 2,2-dimetylpropanoat (15,8 mg, **Ví dụ 68**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm: 7,48-7,50 (m, 2H), 7,31-7,36 (m, 3H), 6,01 (s, 2H), 5,95 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 1,85-1,94 (m, 2H), 1,24 (s, 9H), 1,07 (t, $J = 7.12$ Hz, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 461.

Ví dụ 69

1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]etyl axetat

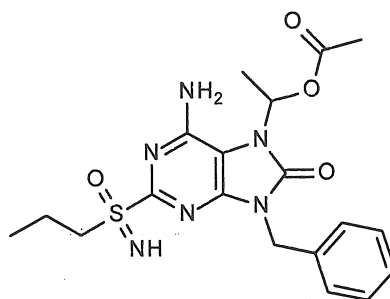


Bước 1: Điều chế hợp chất 1-cloetyl axetat



Bổ sung axetyl clorua (3,9 g, 50 mmol) vào bình chứa một lượng chất xúc tác mới được làm khô ZnCl_2 (680 mg, 5 mmol) trong môi trường nitơ và hỗn hợp này được làm lạnh xuống nhiệt độ nằm trong khoảng từ -5°C đến -10°C . Bổ sung từng giọt axetaldehyt (2,4 g, 55 mmol) và hỗn hợp phản ứng tạo ra được khuấy ở nhiệt độ nằm trong khoảng từ 22 đến 33°C trong 1 giờ. Hỗn hợp này cô *trong chân không* để tạo ra 1-cloetyl axetat, chất này được sử dụng trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm.

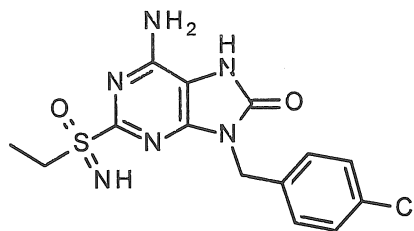
Bước 2: Điều chế hợp chất 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]etyl axetat



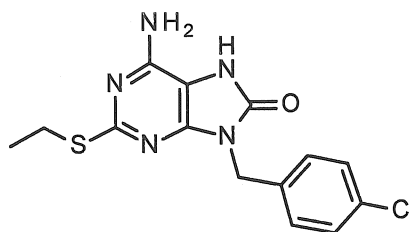
Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 66** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 4**) và 1-cloetyl axetat thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (**Ví dụ 1**) và clometyl axetat. Hợp chất 1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]etyl axetat (9,3 mg, **Ví dụ 69**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7,44-7,30 (m, 5H), 7,05-7,03 (m, 1H), 5,12 (s, 2H), 3,33 (br. s., 2H), 2,14 (s, 3H), 1,74 (m, 2H), 1,72 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H), 1,04-1,00 (m, 3H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 433.

Ví dụ 70

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on

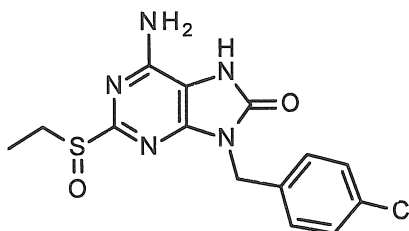
**70**

Bước 1: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-etylsulfanyl-7H-purin-8-on

**70a**

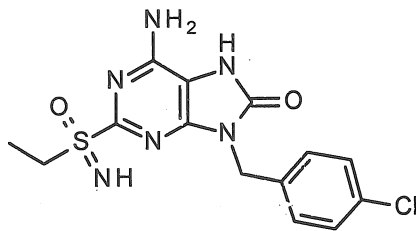
Hợp chất **70a** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 3** bằng cách sử dụng hợp chất iodoetan và 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **9b**) thay cho metyl iodua và 6-amino-9-phenylmetyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1b**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl] -2-etylsulfanyl-7H-purin-8-on (2,5g, hợp chất **70a**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 336.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-etylsulfinyl-7H-purin-8-on

**70b**

Hợp chất **70b** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, **Bước 4** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-etylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **70a**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-etylsulfinyl-7H-purin-8-on (1,94 g, hợp chất **70b**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 352.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on



70

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-(4-clobenzyl)-2-etylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **70b**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-(2-metylsulfinyl)-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on (217 mg, **Ví dụ 70**) thu được dưới dạng chất rắn màu trắng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,61 (s, 1 H), 7,42 - 7,35 (m, 4 H), 6,98 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,05 (s, 1 H), 3,42 - 3,37 (m, 2 H), 1,16 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

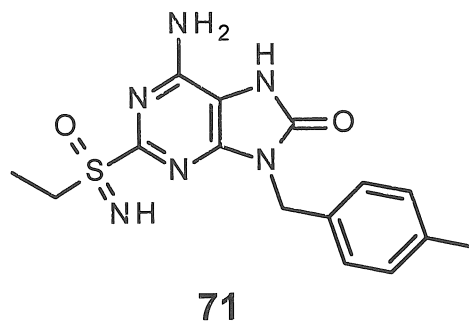
Tách hợp chất của **Ví dụ 70** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 70-A** (rửa giải nhanh hơn, 31,8 mg) và **Ví dụ 70-B** (rửa giải chậm hơn, 10 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/ CO_2 trên cột ChiralPak IC-3.)

Ví dụ 70-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,76 (s, 1 H), 7,45 - 7,33 (m, 4 H), 7,01 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,40 - 3,34 (m, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

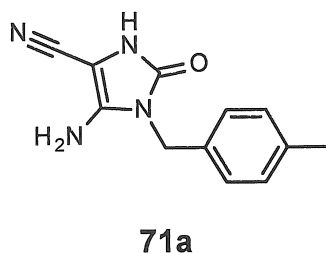
Ví dụ 70-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,70 (s, 1 H), 7,46 - 7,28 (m, 4 H), 7,01 (s, 2 H), 4,96 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,44 - 3,36 (m, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI^+) $[(\text{M}+\text{H})^+]$: 367.

Ví dụ 71

6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on

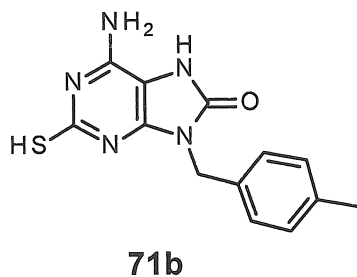


Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril



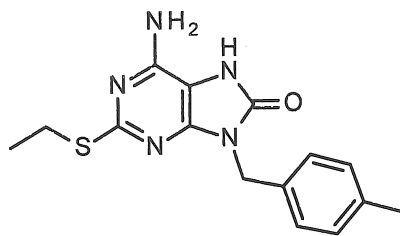
Hợp chất **71a** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 1 bằng cách sử dụng hợp chất *p*-tolylmetanamin thay cho 4-clophenylmetylamin. Hợp chất 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril (26,6 g, hợp chất **71a**) thu được dưới dạng chất rắn màu xám và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 229.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-(*p*-tolylmetyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on



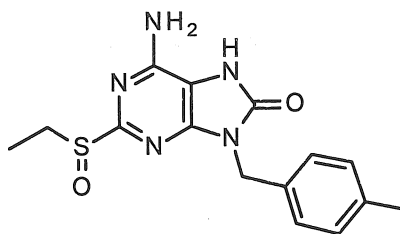
Hợp chất **71b** được điều chế tương tự với Ví dụ 9, Bước 2 bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-2-oxo-3-(*p*-tolylmetyl)-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **71a**) thay cho 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **9a**). Hợp chất 6-amino-9-(*p*-tolylmetyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (20,0 g, hợp chất **71b**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 288.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-etyl-sulfanyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on

**71c**

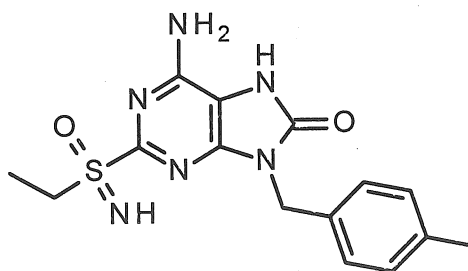
Hợp chất **71c** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-(*p*-tolylmethyl)-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **71b**) và iodoetan thay cho 6-amino-9-benzyl-2-ethylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **2a**) và methyl iodua. 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-(*p*-tolylmethyl)-7*H*-purin-8-on (13 g, hợp chất **71c**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 316.

Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-(*p*-tolylmethyl)-7*H*-purin-8-on

**71d**

Hợp chất **71d** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-ethylsulfanyl-9-(*p*-tolylmethyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **71c**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfanyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-(*p*-tolylmethyl)-7*H*-purin-8-on (3,5 g, hợp chất **71d**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmethyl)-7*H*-purin-8-on

**71**

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với **Ví dụ 1, Bước 5** bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-ethylsulfinyl-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (hợp chất **71d**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-methylsulfinyl-7*H*-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-(*p*-tolylmetyl)-7*H*-purin-8-on (530 mg, **Ví dụ 71**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,53 (s, 1 H), 7,24 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,03$ Hz, 2 H), 6,94 (br. s., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,03 (s, 1 H), 3,36 - 3,41 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,28$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 347.

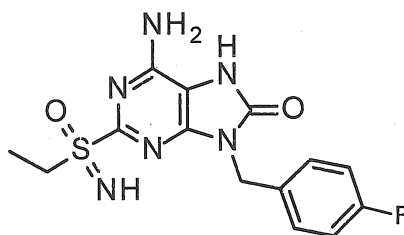
Tách hợp chất của **Ví dụ 71** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 71-A** (rửa giải nhanh hơn, 56,8 mg) và **Ví dụ 71-B** (rửa giải chậm hơn, 56,7 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO $_2$ trên cột ChiralPak AD-3.)

Ví dụ 71-A: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,52 (br. s., 1 H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 7,9$ Hz, 2 H), 6,94 (br. s., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,43 - 3,33 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 347.

Ví dụ 71-B: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10,52 (br. s., 1 H), 7,24 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,13 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 6,94 (br. s., 2 H), 4,91 (s, 2 H), 4,02 (s, 1 H), 3,42 - 3,33 (m, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,18 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI $^+$) [(M+H) $^+$]: 347.

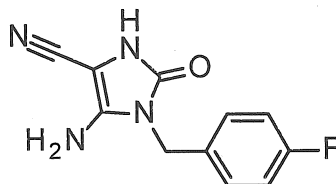
Ví dụ 72

6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-[(4-fluorophenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on



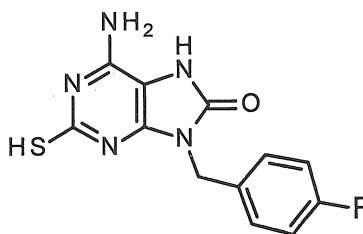
72

Bước 1: Điều chế hợp chất 4-amino-3-[(4-fluorophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril

**72a**

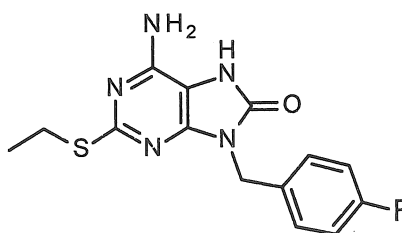
Hợp chất **72a** được điều chế tương tự với **Ví dụ 9, Bước 1** bằng cách sử dụng hợp chất (4-flophenyl)metylamin thay cho 4-clophenylmetylamin. Hợp chất 4-amino-3-[(4-flophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (48 g, hợp chất **72a**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng nhạt và được sử dụng trực tiếp trong bước tiếp theo mà không cần tinh chế thêm. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 233.

Bước 2: Điều chế hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on

**72b**

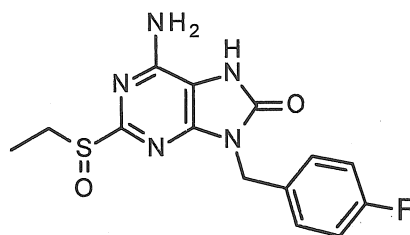
Hợp chất **72b** được điều chế tương tự với **Ví dụ 9, Bước 2** bằng cách sử dụng hợp chất 4-amino-3-[(4-flophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **72a**) thay cho 4-amino-3-[(4-clophenyl)metyl]-2-oxo-1*H*-imidazol-5-carbonitril (hợp chất **9a**). Hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7*H*-purin-8-on (32,0 g, hợp chất **72b**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 292.

Bước 3: Điều chế hợp chất 6-amino-2-etylthiophenyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7*H*-purin-8-on

**72c**

Hợp chất **72c** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 3 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **72b**) và iodoetan thay cho 6-amino-9-benzyl-2-sulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1b**) và metyl iodua. 6-amino-2-etylsulfanyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (5,6 g, hợp chất **72c**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 320.

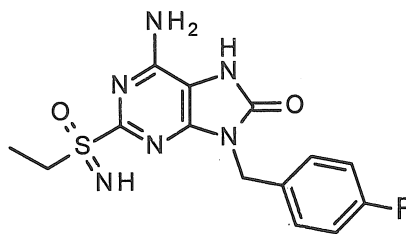
Bước 4: Điều chế hợp chất 6-amino-2-etylsulfinyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on



72d

Hợp chất **72d** được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 4 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-etylsulfanyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (hợp chất **72c**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfanyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1c**). Hợp chất 6-amino-2-etylsulfinyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (4,8 g, hợp chất **72d**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 332.

Bước 5: Điều chế hợp chất 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on



72

Hợp chất nêu ở đề mục được điều chế tương tự với Ví dụ 1, Bước 5 bằng cách sử dụng hợp chất 6-amino-2-etylsulfinyl-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (hợp chất **72d**) thay cho 6-amino-9-benzyl-2-metylsulfinyl-7H-purin-8-on (hợp chất **1d**). Hợp chất 6-amino-2-(etylsulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on (2,9 g, Ví dụ **72**) thu được dưới dạng chất rắn màu vàng. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ

ppm: 10,57 (br. s., 1 H), 7,40 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2 H), 7,16 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,97 (br. s., 2 H), 4,94 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,43 - 3,36 (m, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

Tách hợp chất của **Ví dụ 72** bằng HPLC không đối xứng tạo ra **Ví dụ 72-A** (rửa giải nhanh hơn, 85,4 mg) và **Ví dụ 72-B** (rửa giải chậm hơn, 36,4 mg) dưới dạng chất rắn màu trắng. (Điều kiện tách: metanol 5%-40% (0,05%DEA)/CO₂ trên cột ChiralPak AD-3.)

Ví dụ 72-A: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (br. s., 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2 H), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,98 (br. s., 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,45 - 3,36 (m, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

Ví dụ 72-B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 10,53 (br. s., 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,5, 5,5$ Hz, 2 H), 7,17 (t, $J = 8,9$ Hz, 2 H), 6,98 (br. s., 2 H), 4,95 (s, 2 H), 4,07 (s, 1 H), 3,44 - 3,37 (m, 2 H), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3 H). MS theo thử nghiệm (ESI⁺) [(M+H)⁺]: 351.

Ví dụ 73: Thử nghiệm tế bào HEK-Blue-hTLR 7:

Dòng tế bào HEK-Blue-hTLR 7 ổn định được mua từ InvivoGen (Cat.#: hkb-htlr7, San Diego, California, USA). Các tế bào này được thiết kế để nghiên cứu mức kích thích của TLR7 ở người bằng cách theo dõi sự hoạt hóa của NF- κ B. Gen thông báo SEAP (phosphatase kiềm của phôi được tiết ra) được đặt dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu nhỏ, IFN- β , được dung hợp với năm điểm gắn kết NF- κ B và AP-1. SEAP được kích thích bằng cách hoạt hóa NF- κ B và AP-1 thông qua mức kích thích các tế bào HEK-Blue hTLR7 bằng các phối tử TLR7. Do đó, sự biểu hiện của gen thông báo được điều tiết bởi gen khởi đầu NF- κ B khi kích thích TLR7 ở người trong 20 giờ. Hoạt tính của gen thông báo SEAP trong dịch nổi nuôi cấy tế bào được xác định bằng cách sử dụng kit QUANTI-Blue™ (Cat.#: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, USA) ở bước sóng là 640 nm, môi trường phát hiện trở thành màu tím hoặc màu xanh da trời khi có mặt phosphatase kiềm.

Các tế bào HEK-Blue-hTLR7 được ủ ở mật độ bằng 250.000~450.000 tế bào/mL với thể tích là 180 μ L trong đĩa có 96 lỗ trong môi trường Eagle đã được biến đổi của Dulbecco (DMEM) chứa 4,5 g/L glucoza, 50 U/mL penixilin, 50 mg/mL streptomycin,

100 mg/mL Normoxin, 2 mM L-glutamin, 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê được bất hoạt bằng nhiệt trong 24 giờ. Sau đó, tế bào HEK-Blue-hTLR-7 này được ủ cùng với bổ sung 20 μ L hợp chất thử nghiệm trong dãy pha loãng khi có mặt DMSO ở nồng độ cuối cùng 1% và tiến hành ủ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ CO₂ trong 20 giờ. Sau đó, 20 μ L dịch nổi nuôi cấy từ mỗi lỗ được ủ bằng 180 μ L dung dịch cơ chất màu xanh da trời Quanti 37°C trong 2 giờ và đọc độ hấp phụ ở bước sóng 620~655 nm sử dụng quang phổ kế. Con đường truyền tín hiệu việc hoạt hóa TLR7 sẽ làm hoạt hóa NF- κ B xuôi dòng đã được chấp nhận một cách rộng rãi, và do đó, thử nghiệm gen thông báo tương tự cũng đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá chất chủ vận TLR7 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, các trang 329.sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002).

Các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm hoạt động chủ vận TLR7 trong thử nghiệm HEK-Blue- hTLR7 như được mô tả trong bản mô tả và các kết quả được liệt kê trong Bảng 1. Các hợp chất nêu trong các ví dụ đã được thử nghiệm trong thử nghiệm ở trên và được phát hiện là có EC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,01 μ M đến khoảng 0,7 μ M. Các hợp chất cụ thể của sáng chế được phát hiện là có EC₅₀ nằm trong khoảng từ 0,01 μ M đến khoảng 0,1 μ M.

Bảng 1: Hoạt tính của các hợp chất trong thử nghiệm HEK-Blue-hTLR7 in vitro

Ví dụ số	HEK-Blue-hTLR7	Ví dụ số	HEK-Blue-hTLR7 (EC ₅₀)
GS-9620	0,80	22	0,042
S-1	0,37	23	0,016
P-2	0,27	24	0,037
P-5	3,14	25	0,0096
1	0,30	26	0,021
1-B	0,18	27	0,036
2	0,20	28	0,021
3	0,33	29	0,027
3-A	0,27	29-A	0,019
3-B	0,55	29-B	0,022
4	0,065	30	0,018

4-A	0,067	31	0,040
4-B	0,086	32	0,054
5	0,32	33	0,066
6	0,43	34	0,030
7	0,18	35	0,12
9	0,012	36	0,022
9-A	0,014	37	0,023
9-B	0,011	38	0,075
10	0,074	39	0,17
11	0,066	40	0,15
13	0,043	41	0,084
14	0,017	42	0,09
15	0,19	43	0,24
16	0,22	44	0,136
16-A	0,76	70	0,057
16-B	0,15	70-A	0,054
17	0,068	70-B	0,077
18	0,047	71	0,098
19	0,67	71-A	0,134
20	0,26	71-B	0,087

Ví dụ 74: Thử nghiệm tế bào HEK-Blue-hTLR8 và chỉ số chọn lọc ($EC_{50(TLR8)}/EC_{50(TLR7)}$):

Dòng tế bào HEK-Blue-hTLR8 ổn định được mua từ InvivoGen (Cat.#: HEK-Blue-htlr8, San Diego, California, USA). Các tế bào này được thiết kế để nghiên cứu mức kích thích của TLR8 ở người bằng cách theo dõi sự hoạt hóa của NF- κ B. Gen thông báo SEAP (phosphatase kiềm của phôi được tiết ra) được đặt dưới sự kiểm soát của gen khởi đầu nhỏ IFN- β được dung hợp với năm điểm gắn kết NF- κ B và AP-1. SEAP được kích thích bằng cách hoạt hóa NF- κ B và AP-1 thông qua mức kích thích các tế bào HEK-Blue hTLR8 bằng các phối tử TLR8. Do đó, sự biểu hiện của gen thông báo được điều tiết bởi gen khởi đầu NF- κ B khi kích thích TLR8 ở người trong 20 giờ. Hoạt tính của gen thông báo SEAP trong dịch nổi nuôi cấy tế bào được xác định bằng cách sử dụng hợp chất kết QUANTI-Blue™ (Cat.#: rep-qb1, Invivogen, San Diego, Ca, USA) ở bước sóng là 640 nm, môi trường phát hiện trở thành màu tím hoặc màu xanh da trời khi có mặt phosphatase kiềm.

Các tế bào HEK-Blue-hTLR8 được ủ ở mật độ bằng 250.000~450.000 tế bào/mL với thể tích là 180 μ L trong đĩa có 96 lỗ trong môi trường Eagle đã được biến đổi của Dulbecco (DMEM) chứa 4,5 g/L glucoza, 50 U/mL penixilin, 50 mg/mL streptomycin, 100 mg/mL Normoxin, 2 mM L-glutamin, 10% (thể tích/thể tích) huyết thanh bào thai bê được bất hoạt bằng nhiệt trong 24 giờ. Sau đó, tế bào HEK-Blue-hTLR-7 này được ủ cùng với bổ sung 20 μ L hợp chất thử nghiệm trong dãy pha loãng khi có mặt DMSO cuối cùng ở nồng độ 1% và tiến hành ủ ở nhiệt độ 37°C trong thiết bị ủ CO₂ trong 20 giờ. Sau đó, 20 μ L dịch nổi nuôi cấy từ mỗi lỗ được ủ bằng 180 μ L dung dịch cơ chất màu xanh da trời Quanti ở 37°C trong 2 giờ và đọc độ hấp phụ ở bước sóng 620~655 nm sử dụng quang phổ kế. Con đường truyền tín hiệu việc hoạt hóa TLR8 sẽ làm hoạt hóa NF- κ B xuôi dòng đã được chấp nhận một cách rộng rãi, và do đó, thử nghiệm gen thông báo tương tự cũng đã được sử dụng rộng rãi để đánh giá chất chủ vận TLR8 (Tsuneyasu Kaisho and Takashi Tanaka, Trends in Immunology, Volume 29, Issue 7, July 2008, các trang 329.sci; Hiroaki Hemmi *et al*, Nature Immunology 3, 196 - 200 (2002).

Các hợp chất theo sáng chế đã được thử nghiệm hoạt động chủ vận TLR8 trong xét nghiệm HEK-Blue-hTLR8 như được mô tả trong bản mô tả và các kết quả được liệt kê trong Bảng 2. Tỷ lệ giữa hoạt tính chủ vận TLR8 so với hoạt tính chủ vận TLR7 được gọi là chỉ số chọn lọc (giá trị EC₅₀ (TLR8)/giá trị EC₅₀(TLR7)) và tính toán tương ứng. Vì các chất chủ vận TLR7 và TLR8 khác nhau về độ chọn lọc đối với tế bào đích của chúng và profin kích thích xytokin, và các chất chủ vận đặc hiệu TLR7 làm hoạt hóa các plasmacytoid DC (các pDC) và các tế bào B và chủ yếu kích thích IFN- α và các xytokin được điều tiết bằng IFN, nên các chất chủ vận này có thể được dùng để điều trị HBV. Hợp chất có chỉ số chọn lọc càng cao thì hợp chất này càng có tính đặc hiệu cao hơn đối với TLR7. Các hợp chất theo sáng chế có chỉ số chọn lọc tương đương hoặc tốt hơn so với các hợp chất đối chứng.

Bảng 2: Hoạt tính của các hợp chất trong thử nghiệm HEK Blue-hTLR-8 in vitro và chỉ số chọn lọc

Ví dụ số	HEK Blue hTLR-8	Chỉ số chọn lọc
	EC ₅₀ (μ M)	
GS-9620	11,6	14

S-1	>1000	>2703
P-2	>1000	>3707
P-5	>1000	> 318
1	652,4	2175
1-B	535,7	2976
13	300	6977
16	>1000	> 4546
20	>1000	> 3846
70	90,0	1579
70-A	>1000	>18518

Ví dụ 75: Độ hòa tan LYSA

Thử nghiệm độ hòa tan LYSA được sử dụng để xác định khả năng hòa tan trong nước của một hợp chất.

Các mẫu được chuẩn bị thành hai phiên bản giống nhau từ dung dịch gốc DMSO 10 mM. Sau khi bay hơi DMSO bằng thiết bị bay hơi chân không ly tâm, các hợp chất này được hòa tan trong đệm phosphat 0,05 M (độ pH= 6,5), được khuấy trong một giờ và được lắng trong hai giờ. Sau một đêm, các dung dịch này được lọc bằng cách sử dụng đĩa lọc vi chuẩn độ. Sau đó dịch chất lọc này và dịch pha loãng 1/10 của nó được phân tích bằng HPLC-UV. Ngoài ra, đường cong định cỡ bốn điểm được xây dựng từ các dung dịch gốc 10 mM và được sử dụng để xác định độ hòa tan của các hợp chất. Các kết quả tính theo $\mu\text{g/mL}$ và được tổng hợp trong Bảng 3. Các hợp chất có độ hòa tan cao hơn phù hợp với nhiều dạng liều khác nhau hơn và tăng cơ hội đạt được nồng độ mong muốn trong tuần hoàn hệ thống, có thể có khả năng giảm liều cần dùng. Các hợp chất minh họa của sáng chế có độ hòa tan tăng hơn nhiều so với S-1, P-2 và P-5.

Bảng 3: Các số liệu về độ hòa tan của các hợp chất theo sáng chế

Ví dụ số	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)	Ví dụ số	LYSA ($\mu\text{g/mL}$)
S-1	0,5	24	12
P-2	1	27	7
P-5	1	29-A	6
1-A	85	29-B	11
1-B	98	32	18

2	29	33	79
3	300	39	>520
4	21	40	168
4-A	56	43	>465
4-B	50	44	357
5	40	70	7
6	89	70-B	5
7	18	71	12
11	18	71-A	13
13	10	71-B	13
18	166	72	152
19	>428	72-A	90
21	121	72-B	115

Ví dụ 76: Độ ổn định chuyển hóa trong vi thể gan ở người

Thử nghiệm độ ổn định vi thể ở người được sử dụng để đánh giá sớm về độ ổn định chuyển hóa của hợp chất thử nghiệm trong vi thể gan ở người.

Các vi thể gan ở người (Cat.NO.: 452117, Corning, USA; Cat.NO.:H2610, Xenotech, USA) được ủ trước với hợp chất thử nghiệm trong 10 phút ở 37°C trong 100 mM đệm kali phosphat, độ pH=7,4. Các phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung hệ thống tái tạo NADPH. Các hỗn hợp ủ cuối cùng chứa 1 µM hợp chất thử nghiệm, 0,5 mg/mL protein vi thể gan, 1 mM MgCl₂, 1 mM NADP, 1 đơn vị/mL isoxitric dehydrogenaza và 6 mM axit isoxitric trong 100 mM đệm kali phosphat, độ pH=7,4. Sau thời gian ủ là 0, 3, 6, 9, 15 và 30 phút ở nhiệt độ 37°C, bổ sung 300 µL ACN lạnh (bao gồm chất chuẩn nội) vào 100 µL hỗn hợp ủ để ngừng phản ứng. Sau khi kết tủa và ly tâm, lượng hợp chất còn lại trong các mẫu được xác định bằng LC-MS/MS. Các đối chứng không có hệ thống tái tạo NADPH ở 0 và 30 phút cũng được chuẩn bị và phân tích. Các kết quả được phân loại như sau: thấp (<7,0 mL/phút/kg), trung bình (7,0-16,2 mL/phút/kg) và cao (16,2-23,2 mL/phút/kg). Các kết quả của nghiên cứu về độ ổn định chuyển hóa trong các vi thể gan ở người được nêu trong Bảng 4. Các hợp chất minh họa của sáng chế này có độ thanh thải thấp trong các vi thể gan ở người, trong khi các hợp chất đối chứng GS-9620 và P-2 lần lượt được xếp vào nhóm cao và trung bình.

Bảng 4. Độ ổn định chuyển hóa trong vi thể gan ở người của các hợp chất theo sáng chế.

Ví dụ số	Độ thanh thải ở vi thể gan ở người (mL/phút/kg)
GS-9620	17,8
P-2	7,3
1	< 6,15*
1-A	< 6,15
1-B	< 6,15
2	< 6,15
3	< 6,15
3-A	< 6,15
4	< 6,15
5	< 6,15
29-A	< 6,15
31	< 6,15
32	< 6,15
33	< 6,15
34	< 6,15
35	< 6,15
37	< 6,15
39	< 6,15
40	< 6,15
43	< 6,15
44	< 6,15
70-A	< 6,15
70-B	< 6,15
71-A	< 6,15
71-B	< 6,15
72	< 6,15
72-A	< 6,15
72-B	< 6,15

* 6,15 mL/phút/kg là độ nhạy giới hạn trong thử nghiệm.

Ví dụ 77: Gây kích thích mARN trong thử nghiệm sàng lọc gây kích thích cytocrom P450 (Cyp450)

Việc kích thích đối với các enzym cytocrom P450 thường đi kèm với mức phổ biến của các tương tác thuốc-thuốc lâm sàng. Kết quả của việc gây kích thích này trong lâm sàng là có thể không có tác dụng điều trị bệnh do chính sự tiếp xúc thuốc toàn thân giảm hoặc do việc sử dụng đồng thời nhiều liệu pháp điều trị hoặc do độc tính do kết quả của sự hoạt hóa sinh học tăng. Thử nghiệm gây kích thích cytocrom P450 (CYP450) đã được sử dụng để hiểu vai trò của tương tác thuốc-thuốc có thể xảy ra trong giai đoạn phát hiện thuốc.

Nuôi cấy tế bào

Các tế bào gan người được bảo quản đông lạnh (Life Technologies, Carlsbad, USA) được giã đông và được nuôi cấy trong các đĩa có 96 lỗ phủ collagen I với mật độ bằng 52.000 tế bào/lỗ. Sau khi gắn kết, môi trường duy trì tế bào gan (HMM; Lonza, Thụy Sĩ) được thay đổi sau khi các tế bào được nuôi cấy trước qua đêm.

Các hợp chất thử nghiệm được dùng theo liều cho các tế bào vào sáng hôm sau ở nồng độ đã định (lên đến 10 μ M) trong môi trường nuôi cấy HMM chứa gentamycin và DMSO ở nồng độ không đổi là 0,1%. Tương tự, các dịch pha loãng của các hợp chất gây kích thích dương, omeprazol (chất kích thích điển hình của CYP1A2 ở người; nồng độ cuối cùng: 1 và 10 μ M), phenobarbital (chất kích thích điển hình của CYP2B6 ở người; nồng độ cuối cùng: 100 và 1000 μ M) và rifampixin (chất kích thích điển hình của CYP3A4 ở người; nồng độ cuối cùng: 1 và 10 μ M) được điều chế từ dung dịch gốc DMSO đã được pha loãng 1000 lần trong HMM chứa gentamycin. Sau đó thực hiện sự thay đổi môi trường và cho các tế bào được lần lượt tiếp xúc với hợp chất thử nghiệm trong 24 giờ, các hợp chất gây kích thích dương, hoặc chất dẫn thuốc (0,1% DMSO).

Ở cuối khoảng thời gian tiếp xúc với hợp chất, môi trường được loại bỏ và các tế bào được phân giải bằng cách sử dụng đệm phân giải mô phân lập MagNA Pure LC ARN với lượng 100 μ L/lỗ (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy Sĩ). Các đĩa này sau đó được đậy kín và được làm đông lạnh ở nhiệt độ -80°C cho đến khi xử lý tiếp.

Phân tách mARN, quy trình xử lý và qRT-PCR

Việc phân tách mRNA được thực hiện bằng cách sử dụng hệ thống MagNA Pure 96 (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy sĩ) và bộ kit thể tích lớn ARN tế bào tương ứng (Roche Diagnostics AG, Rotkreuz, Thụy sĩ) từ các mẫu đã được giải đông được pha loãng theo tỷ lệ 1:1 với PBS. Thể tích của dịch phân giải tế bào và thể tích rửa giải bằng 100 μ L được sử dụng. 20 μ L huyền phù mRNA thu được sau đó được sử dụng để phiên mã ngược bằng cách sử dụng 20 μ L bộ sản phẩm phiên mã hoặc bộ kit tổng hợp cADN mạch thứ nhất (Roche prime Supply, Mannheim, Germany). cADN thu được được pha loãng bằng 40 μ L H₂O trước khi sử dụng để qRT-PCR. qRT-PCR được thực hiện bằng cách sử dụng đoạn môi xuôi và ngược, Universal Probe Library tương ứng (tất cả từ Microsynth, Balgach, Thụy sĩ) và hỗn hợp chủ cải tiến Taqman Fast (Applied Biosystems), trên máy ABI 7900 (Applied Biosystems).

Tính toán

Các giá trị qRT-PCR Ct cho các P450 tương ứng được tính tỷ lệ theo Ct của RN18S1 (microsynth, Balgach, Thụy sĩ) của cùng mẫu. Để làm điều đó, giá trị Δ Ct tương ứng được tính toán. Bằng cách sử dụng giá trị trung bình của tất cả các giá trị Δ Ct cho các mẫu đối chứng của chất dẫn thuốc, giá trị $\Delta\Delta$ Ct được tính toán cho mỗi mẫu (giá trị $\Delta\Delta$ Ct(mẫu) = giá trị Δ Ct (mẫu) - trung bình của giá trị Δ Ct của tất cả các đối chứng của chất dẫn thuốc). Số lần kích thích của mẫu tương ứng được tính bằng $2^{(-\Delta\Delta$ Ct)}. Số lần các giá trị kích thích riêng sau đó được lấy trung bình cho mỗi điều kiện xử lý (thường n=3 bản sao sinh học).

Các giá trị kích thích tương đối cho điều kiện hợp chất là chất kích thích dương tương ứng (10 μ M omeprazol đối với CYP1A2; 1000 μ M Phenobarbital đối với CYP2B6; 10 μ M Rifampixin đối với CYP3A4) sau đó được tính từ số lần các giá trị kích thích là như sau:

$$\text{mức kích thích tương đối (\%)} = 100 \times (T - V) / (P - V)$$

T: số lần kích thích của điều kiện hợp chất thử nghiệm

P: số lần kích thích của hợp chất của chất kích thích dương

V: số lần kích thích của các đối chứng của chất dẫn thuốc

Các kết quả của mức kích thích CYP3A4 được đưa ra trong Bảng 5. Các hợp chất minh họa của sáng chế không làm thay đổi đáng kể về CYP 3A4 mRNA ở nồng

độ bất kỳ. Các kết quả đã chỉ ra rằng các hợp chất minh họa không có khả năng kích thích CYP, có thể tránh được sự tương tác thuốc-thuốc trong ứng dụng lâm sàng.

Bảng 5. Các giá trị kích thích có liên quan của các hợp chất theo sáng chế với 10 μ M Rifampixin

Ví dụ số	Mức kích thích tương đối của đối chứng dương (10 μ M Rifampixin) (%)
4-A	-0,63
4-B	-0,90
24	-0,72
70-A	0,42
70-B	-0,42
71-A	-0,10

Ví dụ 78: Thử nghiệm vi huyền phù Ames

Thử nghiệm vi huyền phù Ames dùng để kiểm tra xem một hợp chất có gây ra các đột biến ADN hay không. Phương pháp này dựa vào kiểu ủ trước được biến đổi được mô tả bởi Kado et al (xem tài liệu tham khảo: B.N. Ames, J. McCann, E. Yamasaki, *Mutation Res.* 1975, 31, 347-364 N.Y. Kado, D. Langley, và E. Eisenstadt, *Mutation Res.* 1983, 121, 25-32). Năm chủng thử nghiệm *Salmonella typhimurium* (TA1535, TA97, TA98, TA100, và TA102) được xử lý bằng hợp chất thử nghiệm khi không có mặt và có mặt của hệ thống hoạt hóa chuyển hóa ngoại sinh (S9). Vi khuẩn này được ủ trước trong 1 giờ, thể tích ủ trước là 210 μ L (100 μ L môi trường nuôi cấy qua đêm, 100 μ L hỗn hợp S9 (10% S9) hoặc 100 μ L đệm phosphat, và 10 μ L dung dịch hợp chất thử nghiệm). Môi trường nuôi cấy qua đêm được tái tạo huyền phù để thử nghiệm trong đệm phosphat lạnh. Hỗn hợp S9 chứa kali clorua, magie clorua, nước muối đệm natri phosphat, NADP⁺ và glucoza-6-phosphat. Các ống thử nghiệm được ủ và được lắc trong 60 phút ở nhiệt độ 37°C. Sau đó bổ sung 2,2 mL thạch mềm

được bổ sung L-histidin, và biotin được bổ sung sau đó và hỗn hợp các chất trong các ống nghiền này được trộn lẫn và được rót lên trên các đĩa thạch nhỏ Vogel-Bonner.

Ba đĩa giống nhau cho hợp chất thử nghiệm và đối chứng âm hoặc hai đĩa giống nhau cho các đối chứng dương được ủ ở nhiệt độ 37°C, đảo trộn, trong 2 ngày. Các khuẩn lạc được đếm bằng phương pháp điện tử bằng cách sử dụng hệ thống phân tích hình ảnh tự động sau khi kiểm tra thăm vi khuẩn nền về các dấu hiệu độc tính. Các đĩa thể hiện kết tủa hoặc nhiễm khuẩn được đếm thủ công.

S9 là một hệ thống chuyển hóa in vitro thu được từ dịch đồng hóa gan bằng cách ly tâm chúng ở tốc độ 90000 m/s² trong 20 phút. Nó chứa dạng đồng chức năng của CYP450, các enzym chuyển hóa giai đoạn II, v.v. Trong xét nghiệm sử dụng thử nghiệm vi huyền phù Ames, S9 được sử dụng để đánh giá tính gây đột biến gen của các hợp chất, một số trong số các hợp chất đó cần sự hoạt hóa chuyển hóa để đột biến.

Tiêu chuẩn của thử nghiệm vi huyền phù Ames: kết quả dương tính được xác định số lượng khuẩn lạc hồi biến trong ít nhất một trong các chủng tăng một cách ổn định, theo cách phụ thuộc liều. Đối với TA1535 và TA98, ngưỡng dương tính là mức tăng 2 lần so với đối chứng. Đối với TA97, TA100 và TA102, ngưỡng này là mức tăng 1,5 lần.

Các kết quả trong thử nghiệm vi huyền phù Ames được đưa ra trong Bảng 6. Các hợp chất minh họa của sáng chế thể hiện kết quả âm tính gợi ý rằng không có dấu hiệu về khả năng gây đột biến gen của các hợp chất được thử nghiệm trong thử nghiệm vi huyền phù Ames này.

Bảng 6: Các kết quả của thử nghiệm vi huyền phù Ames

Hợp chất số	Kết quả Ames
1-B	âm tính
4	âm tính
4-A	âm tính
4-B	âm tính

9	âm tính
27	âm tính
29-A	âm tính
29-B	âm tính
34	âm tính
39	âm tính
70-A	âm tính
70-B	âm tính
71-A	âm tính

Ví dụ 79: Thử nghiệm ức chế kênh hERG

Thử nghiệm ức chế kênh hERG là một phép đo có độ nhạy cao mà nhận biết các hợp chất thể hiện sự ức chế hERG liên quan đến độ độc tính ở tim in vivo. Các kênh hERG K^+ được tách dòng ở người và được biểu hiện ổn định trong dòng tế bào CHO (buồng trứng chuột đồng Trung Hoa - Chinese hamster ovary). Các tế bào CHO_{hERG} được sử dụng trong các thử nghiệm kẹp ghép nối (kẹp điện áp, toàn bộ tế bào). Các tế bào được kích thích kiểu điện áp để kích hoạt các kênh hERG và dẫn dòng điện $I_{K_{hERG}}$ (làm chậm một cách nhanh chóng ngoài dòng điện kali qua máy chỉnh lưu của kênh hERG). Sau khi các tế bào được ổn định trong vài phút, biên độ và động lực của $I_{K_{hERG}}$ được ghi ở tần suất kích thích bằng 0,1 Hz (6 bpm). Sau đó, bổ sung hợp chất thử nghiệm vào chế phẩm ở những nồng độ cao. Đối với mỗi nồng độ, cố gắng đạt được tác dụng ở trạng thái ổn định, thông thường, đạt được trong vòng 3-10 phút mà ở thời điểm đó có thể sử dụng nồng độ cao nhất. Biên độ và động lực của $I_{K_{hERG}}$ được ghi đối với mỗi nồng độ của thuốc được đem so sánh với các giá trị đối chứng (được tính bằng 100%). (tài liệu tham khảo: Redfern WS, Carlsson L, Davis AS, Lynch WG, MacKenzie I, Palethorpe S, Siegl PK, Strang I, Sullivan AT, Wallis R, Camm AJ,

Hammond TG. 2003; Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation và torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc. Res.* 58:32-45, Sanguinetti MC, Tristani-Firouzi M. 2006; hERG kali channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 440:463-469, Webster R, Leishman D, Walker D. 2002; Towards a drug concentration effect relationship for QT prolongation and torsades de pointes. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 5:116-26).

Các kết quả của hERG được đưa ra trong Bảng 7. Tỷ lệ an toàn (hERG IC₂₀ /EC₅₀) > 30 gợi ý khả năng thấp của độ độc tính tim liên quan đến hERG.

Bảng 7: Các kết quả hERG và tỷ lệ an toàn.

Hợp chất số	hERG IC ₂₀ (μM)	hERG IC ₅₀ (μM)	Tỷ lệ an toàn (hERG IC ₂₀ /EC ₅₀)
1-B	>10	>20	> 56
4	>10	>20	> 154
4-A	>10	>20	>149
4-B	>10	>20	>116
9	>10	>20	>833
27	>10	>20	>278
29-A	>10	>20	>526
29-B	>10	>20	>546
34	>10	>20	>333
39	>10	>20	>59
71-A	>10	>20	>75

Ví dụ 80: Thử nghiệm sàng lọc sản phẩm cộng GSH

Sự hình thành của các chất chuyển hóa phản ứng là đặc tính không mong muốn của thuốc do tác dụng phụ lâm sàng thuộc đặc tính. Sự hình thành sản phẩm cộng GSH được sử dụng để đánh giá sự hình thành của các chất chuyển hóa phản ứng in vitro. Các đối chứng dương là Diclofenac, Troglitazone, Nefazodone và mGluR5. Đối chứng dung môi là DMSO.

Ủ

Tất cả các hợp chất bao gồm đối chứng dương tính và đối chứng dung môi được ủ bằng đĩa có 96 lỗ sâu (Eppendorf) ở 20 μ M (bổ sung 1 μ L dung dịch gốc DMSO 10 mM) trong 450 μ L đệm natri phosphat 0,1 M ở độ pH = 7,4 chứa vi thể gan chuột (RLM) và các vi thể gan ở người (HLM). Nồng độ protein vi thể bằng 1 mg/mL. Việc đo chất lỏng bằng pipet được thực hiện bằng cách sử dụng robot đo chất lỏng bằng pipet TECAN. Đệm này được điều chế ở nhiệt độ trong phòng bằng cách kết hợp 2,62 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ và 14,43 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ đã được hòa tan trong H_2O (Millipore, >18 M Ω) đến trọng lượng bằng 1000 g (độ pH=7,4). Sau 5 phút ủ trước ở nhiệt độ 37°C phản ứng được bắt đầu bằng cách bổ sung 50 μ L đệm chứa GSH (100 mM) và NADPH (20 mM). Các dung dịch gốc sạch của GSH và NADPH được điều chế ngay trước mỗi thử nghiệm. Nồng độ cuối cùng bằng 5 mM đối với GSH và 1 mM đối với NADPH. Sau 60 phút ủ ở nhiệt độ 37°C (lắc ở tốc độ 800 vòng /phút) phản ứng này được dừng bằng 500 μ L axetonitril lạnh và được ly tâm ở tốc độ 50000 m/s² ở 25°C trong 11 phút. Trước khi phân tích LC-MS/MS, dịch nổi được chia thành hai phân đoạn, mỗi phân đoạn là 450 μ L và 400 μ L tiếp theo là bay hơi bằng cách sử dụng dòng N_2 ở nhiệt độ 35°C đến thể tích còn khoảng 150 μ L.

Sắc ký lỏng

Làm sạch và sắc ký mẫu các chất phân tích được thực hiện trực tuyến bằng cách thiết lập chuyển cột của hai cột HPLC. Từ mỗi cột, bơm 50 μ L mẫu (Shimadzu SilHTEC) và được nạp nước chứa axit formic 0,1% lên trên cột bẫy (Waters Oasis HLB 2,1 $\times$ 10 mm, 25 μ m) tốc độ chảy bằng 0,3 mL/phút. Sau 1,5 phút chất phân tích được bẫy sau đó được giải rửa (bao gồm sự thay đổi hướng chảy trên cột bẫy) lên trên cột phân tích (Waters Atlantis T3 2,1 $\times$ 100 mm, 3 μ m) có tốc độ chảy bằng 0,2 mL/phút

bắt đầu bằng nước chứa axit formic 0,1% /axetonitril theo tỷ lệ 95/5%. Phân đoạn của axetonitril tăng lên đến 20% axetonitril trong khoảng thời gian từ 2 đến 2,5 phút, đến 70% ở 10 phút và đến 98% ở 11 phút. Sau 12 phút, cột phân tích được cân bằng để bắt đầu các điều kiện (5% axetonitril). Cột này được rửa bằng axetonitril trong 1 phút ở tốc độ chảy là 1,5 mL/phút và được cân bằng trong 1,25 phút bằng nước axit formic 0,1% ở tốc độ chảy bằng 1,5 mL/phút. Tổng thời gian chạy là 14 phút cho mỗi mẫu.

Phổ khối

Phổ kế khối bẫy ion tuyến tính ba cực bốn 4000 Qtrap được lắp nguồn ion hóa phun điện tử (Turbo V) được sử dụng, cả hai dụng cụ từ nhà cung cấp Applied Biosystems/MDS Sciex. Dựa vào phương pháp được công bố của Dieckhaus et al. (2005) phương pháp quét khảo sát ion tiền chất (PreIS) được sử dụng để phát hiện các thể liên hợp GSH theo kiểu ion âm. Tóm lại, vì ion quét khảo sát (400 đến 900 amu trong vòng 2 giây) được quét đối với các tiền chất là m/z 272 amu, điện áp phun ion bằng -4200 V, nhiệt độ nguồn 500°C, nitơ được sử dụng làm màng chắn và khí va chạm. Nếu phân tử gốc vượt quá khối lượng phân tử bằng 500, khoảng quét được thay đổi thành 500 amu đến 1000 amu trong vòng 2 giây. Đối với các tín hiệu trong phương pháp quét khảo sát vượt quá 7500 cts (vượt quá khoảng 5 lần tín hiệu cơ bản), quét độ phân giải tăng và quét ion sản phẩm tăng được khởi động cho phép xác định chất đồng vị và xác định sản phẩm cộng GSH dương tính khi có mặt các ion phân mảnh chẩn đoán. Ngoài ra việc thiết lập dụng cụ là như sau: Màng chắn khí: 30 psi, khí CAD : 10 psi khí 1: 30 psi, khí 2: 50 psi, điện thế đầu vào : -70 V, điện áp vào: -10 V, năng lượng va chạm: -24 V, và điện áp đầu ra tế bào -15 V. Thu được các số liệu được thực hiện bằng cách sử dụng Analyst 1.4.2, phân tích các số liệu, tức là so sánh mẫu đối chứng (dung môi) được thực hiện với Metabolite ID 1.3 (Applied Biosystems/MDS Sciex).(tham khảo: Dieckhaus, C.M., Fernandez-Metzler, C.L., King, R., Krolikowski, P.H., and Baillie, T.A. (2005). Phổ khối tiếp nối ion âm để phát hiện các thể liên hợp glutathion. *Chem Res Toxicol* 18, 630-638).

Các kết quả của GSH được đưa ra trong Bảng 8. Các hợp chất minh họa của sáng chế thể hiện không có cở trong thử nghiệm GSH chỉ ra rằng không có sự hình thành chất chuyển hóa phản ứng hiệu nghiệm mà có thể dẫn đến độ độc tính ở gan do đặc ứng.

Bảng 8: Các kết quả GSH

Hợp chất số	Các kết quả GSH *
4	Không có cờ
4-A	Không có cờ
4-B	Không có cờ
9	Không có cờ
27	Không có cờ
29-A	Không có cờ
34	Không có cờ
39	Không có cờ
70-A	Không có cờ
70-B	Không có cờ
71-A	Không có cờ

* Không có cờ: không có sự hình thành sản phẩm cộng GSH theo thử nghiệm khi so với đối chứng (DMSO).

Ví dụ 81: So sánh nồng độ huyết tương trung bình và các thông số PK sau khi định liều trong tĩnh mạch 1 mg/kg vào chuột

PK liều đơn ở các con chuột Wister-Han đực được thực hiện để đánh giá các đặc tính dược động học của các hợp chất thử nghiệm. Hai nhóm động vật được dùng theo liều qua tĩnh mạch liều lớn (IV) của hợp chất tương ứng. Các mẫu máu (khoảng 20 μ L) được thu gom qua tĩnh mạch Jugular hoặc điểm thay thế khác ở thời điểm 5 phút, 15 phút, 30 phút, 1 giờ, 2 giờ, 4 giờ, 7 giờ và 24 giờ sau định lượng đối với nhóm IV. Các mẫu máu được đặt vào trong các ống chứa chất đồng ngưng tụ EDTA-K2 và được ly

tâm ở tốc độ 5000 vòng /phút trong 6 phút ở nhiệt độ 4°C để tách huyết tương ra khỏi các mẫu. Sau ly tâm, huyết tương tạo ra được chuyển đến các ống sạch để phân tích sinh học trên LC/MS/MS. Các thông số dược động học được tính bằng cách sử dụng mô-đun không khoang của WinNonlin® Professional 6.2.

Các kết quả của các thông số PK được đưa ra trong Bảng 9. Các hợp chất minh họa của sáng chế thể hiện một cách rõ ràng profin PK tốt hơn một cách bất ngờ trên C₀, CL và AUC so với GS-9620 và S-1 trong nghiên cứu PK ở chuột với C₀ cao hơn 5-10 lần, độ thanh thải toàn thân thấp hơn 3-5 lần (CL) và tiếp xúc cao hơn 5-10 lần (AUC). Do đó, các hợp chất theo sáng chế có khả năng có thể tạo ra số lần dùng liều ít hơn và liều thấp hơn trong ứng dụng lâm sàng.

Bảng 9: Nồng độ huyết tương trung bình và các thông số PK

	Nồng độ huyết tương trung bình (nM)				
Liều hợp chất	GS-9620*	S-1	Ví dụ 70-A	Ví dụ 70-B	Ví dụ 71-A
Hợp chất thử nghiệm	GS-9620	S-1	Ví dụ 70-A	Ví dụ 70-B	Ví dụ 71-A
Thời gian (giờ)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)	IV (1mpk)
0,083	170	534	3052	2782	1848
0,25	102	236	1342	1434	1003
0,5	65,4	125	718	862	537
1	48,1	38	354	461	292
2	21,6	9	110	173	115
4	13	ND	20,5	29,1	18,2
8**	4,17	ND	6,28	16,7	ND

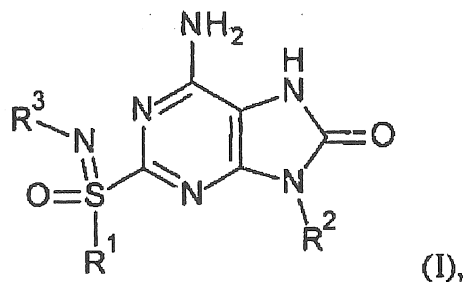
24	ND	ND	ND	ND	ND
C ₀ (nM)	220	534	3052	2782	1848
CL (mL/phút/kg)	205	261	56	48,7	84,6
AUC _{0-inf} (nM.giờ)	201	201	1627	1894	1182

*số liệu GS-9620 có sẵn từ WO2016023511.

**7 giờ đối với ví dụ 70-A, Ví dụ 70-B và Ví dụ 71-A.

YÊU CẦU BẢO HỘ

1. Hợp chất có công thức (I),



trong đó:

R^1 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl hoặc pyrrolidinyl C_{1-6} alkyl;

R^2 là C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl hoặc pyrimidinyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl và pyrimidinyl C_{1-6} alkyl nêu trên không được thế hoặc được thế bằng một, hai hoặc ba phần tử thế độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyno, carboxy, carbamoyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R^3 là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

2. Hợp chất theo điểm 1, trong đó:

R^1 là metyl, etyl, propyl, butyl, clopropyl, xyclohexylmetyl, metoxyetyl, metoxypropyl, pyrrolidinylpropyl hoặc trifloetyl;

R^2 là isobutyl, benzyl, clobenzyl, flobenzyl, bromobenzyl, cloflobenzyl, clometylbenzyl, diclobenzyl, diflobenzyl, metylbenzyl, metoxybenzyl, xyanobenzyl, carbamoylbenzyl, triflometylbenzyl, metylsulfonylbenzyl, metoxycarbonylbenzyl, carboxybenzyl, metoxyetylaminocarbonylbenzyl, piperidinylcarbonylbenzyl, pyrrolidinylcarbonylbenzyl, pyridinylmetyl, clopyridinylmetyl, metylpyridinylmetyl, pyrimidinylmetyl hoặc metylpyrimidinylmetyl;

R^3 là H;

hoặc muối được dùng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

3. Hợp chất theo điểm 1, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl hoặc C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl.
4. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^1 là metyl, etyl, propyl, butyl, clopropyl, trifloetyl, metoxyetyl hoặc metoxypropyl.
5. Hợp chất theo điểm 3, trong đó R^1 là C_{1-6} alkyl.
6. Hợp chất theo điểm 2 hoặc 5, trong đó R^1 là metyl, etyl hoặc propyl.
7. Hợp chất theo điểm 1 hoặc 2, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(etylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(2-metoxetyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(butylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(3-metoxyp-propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(2,2,2-trifloetyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-benzyl-2-(xyclohexylmetylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-2-(3-clopropylsulfonimidoyl)-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-metoxyphenyl)metyl]-2-(3-pyrrolidin-1-ylpropylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(metylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(2-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-2-(metylsulfonimidoyl)-9-(3-pyridylmetyl)-7H-purin-8-on;

3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzonitril;
 3-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzamid;
 6-amino-2-(methylsulfonimidoyl)-9-(2-pyridylmethyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(methylsulfonimidoyl)-9-(4-pyridylmethyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-isobutyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3-chlorophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-fluorophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-bromophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3,4-dichlorophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-(3,4-difluorophenylmethyl)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-chloro-3-methyl-phenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmethyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-chloro-3-fluorophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(2,4-difluorophenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzonitril;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzamid;
 6-amino-9-[(6-methyl-3-pyridyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(2-methyl-4-pyridyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(3-chloro-4-methyl-phenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-amino-9-[(4-methylsulfonylphenyl)methyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 Methyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzoat;
 Axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]benzoic;
 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]methyl]-N-(2-methoxyethyl)benzamid;

6-amino-9-[[4-(piperidin-1-carbonyl)phenyl]metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-2-(S-propylsulfonimidoyl)-9-[[4-(pyrrolidin-1-carbonyl)phenyl]metyl]-7H-purin-8-on;

6-Metyl-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(pyrimidin-5-ylmetyl)-7H-purin-8-on;

6-Metyl-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on; và

6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-[(4-flophenyl)metyl]-7H-purin-8-on.

8. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm 1, 2 hoặc 7, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-amino-9-benzyl-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(6-clo-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-flophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-bromophenyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-2-(propylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

Metyl 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoat;

Axit 4-[[6-amino-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-9-yl]metyl]benzoic;

6-Metyl-9-[(2-metylpyrimidin-5-yl)metyl]-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on; và

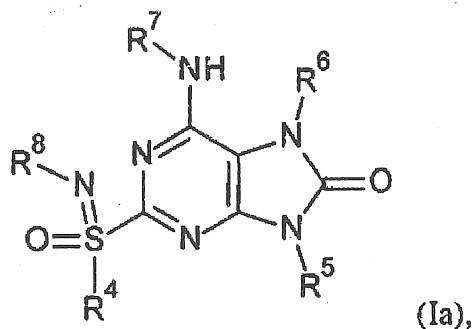
6-amino-2-(etyl-sulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on.

9. Hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 8, trong đó hợp chất này được chọn từ:

6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-2-(etyl-sulfonimidoyl)-7H-purin-8-on; và

6-amino-2-(ethylsulfonimidoyl)-9-(p-tolylmetyl)-7H-purin-8-on.

10. Hợp chất có công thức (Ia),



trong đó:

R^4 là C_{1-6} alkyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkyl hoặc pyrrolidinyl C_{1-6} alkyl;

R^5 là C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl hoặc pyrimidinyl C_{1-6} alkyl, phenyl C_{1-6} alkyl, pyridinyl C_{1-6} alkyl và pyrimidinyl C_{1-6} alkyl nêu trên không được thể hoặc được thể bằng một, hai hoặc ba phần tử thể độc lập được chọn từ halogen, C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkoxy, xyano, carboxy, carbamoyl, halo C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylsulfonyl, C_{1-6} alkoxycarbonyl, C_{1-6} alkoxy C_{1-6} alkylaminocarbonyl, pyrrolidinylcarbonyl và piperidinylcarbonyl;

R^6 là H hoặc C_{1-6} alkyl-C(O)O- C_{1-6} alkyl-;

R^7 là H, C_{1-6} alkyl, C_{3-7} cycloalkyl hoặc C_{1-10} alkylcarbonyl;

R^8 là H, C_{1-6} alkylcarbonyl, carboxy C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkyloxycarbonyl C_{1-6} alkylcarbonyl hoặc benzoyl;

với điều kiện là R^6 , R^7 và R^8 không cùng là H;

hoặc muối được dụng, chất đồng phân đối ảnh hoặc chất đồng phân không đối quang của nó.

11. Hợp chất theo điểm 10, trong đó hợp chất này được chọn từ:

N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]pentanamit;

N-[[6-amino-9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-7H-purin-2-yl]-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]axetamit;

N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-metyl-oxo- λ^4 -sulfanyliden]axetamit;

Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic;
 Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo. butanoic;
 Axit 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoic;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-3-oxo-butanoat;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]amino]-4-oxo-butanoat;
 Etyl 4-[[[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]aminol-4-oxo-butanoat;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 N-[(6-amino-9-benzyl-8-oxo-7H-purin-2-yl)-oxo-propyl- λ^4 -sulfanyliden]benzamid;
 9-Benzyl-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 6-(Etylamin)-9-[(6-metyl-3-pyridyl)metyl]-2-(S-propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-[(4-clophenyl)metyl]-6-(etylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-Benzyl-6-(propylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-Benzyl-6-(isopropylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 9-Benzyl-6-(xyclopropylamin)-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-8-on;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propylpentanamit;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]axetamid;
 N-[9-Benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]pentanamit;
 N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-etylbutanamit;

N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-3-metylbutanamit;

N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-metylptanamit;

N-[9-[(4-clophenyl)metyl]-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2,2-dimetylpropanamit;

N-[9-Benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)-7H-purin-6-yl]-2-propyl-pentanamit;

[6-amino-9-benzyl-2-(metylsulfonimidoyl)-8-oxo-purin-7-yl]metyl axetat;

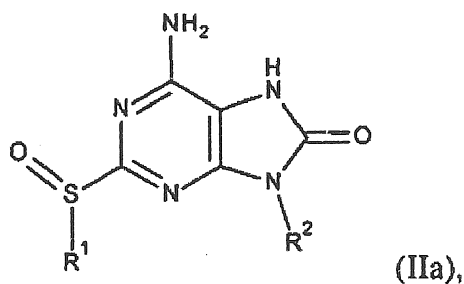
[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl axetat;

[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]metyl 2,2-dimetylpropanoat; và

1-[6-amino-9-benzyl-8-oxo-2-(propylsulfonimidoyl)purin-7-yl]etyl axetat.

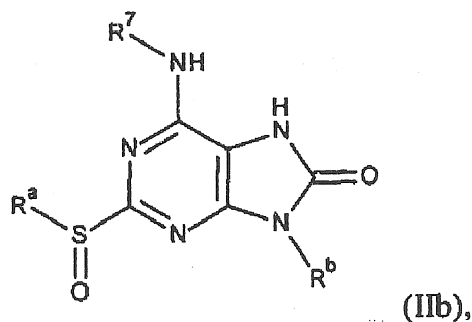
12. Quy trình điều chế hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11, quy trình này bao gồm các bước sau:

(a) phản ứng của hợp chất có công thức (IIa),



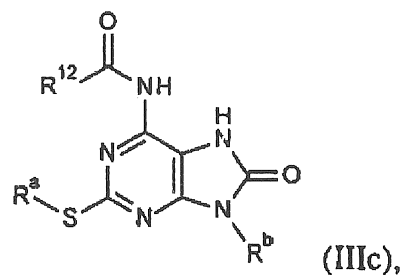
với chất phản ứng imin hóa;

(b) phản ứng của hợp chất có công thức (IIb),



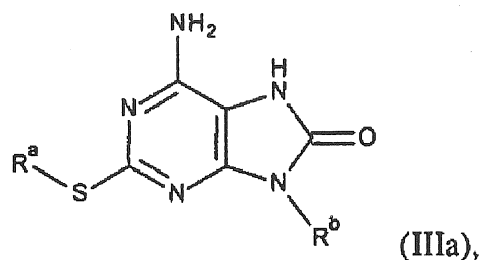
với chất phản ứng imin hóa; trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 , R^{12} là C_1 -alkyl hoặc C_{3-7} cycloalkyl;

(c) phản ứng của hợp chất có công thức (IIIc),



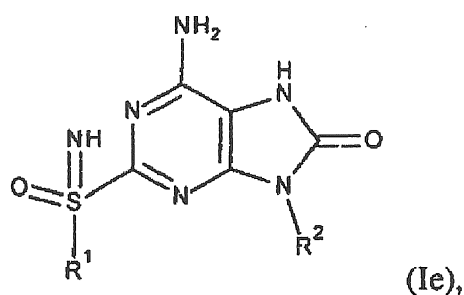
với chất oxy hóa, sau đó là chất phản ứng imin hóa, trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 , R^{12} là C_{1-10} alkyl;

(d) phản ứng của hợp chất có công thức (IIIa),



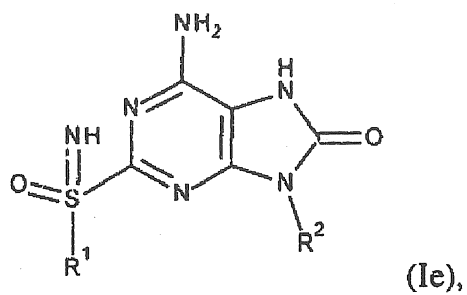
với chất phản ứng sau đó là chất phản ứng imin hóa, trong đó R^a là R^1 hoặc R^4 , R^b là R^2 hoặc R^5 ;

(e) phản ứng của hợp chất có công thức (Ie),



với haloeste;

(f) phản ứng của hợp chất có công thức (Ie),



với anhydrit carboxylic hoặc axylclorua;

trong đó R^1 , R^2 , R^4 và R^5 được xác định như trong điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 29.

13. Dược phẩm chứa hợp chất theo điểm bất kỳ trong số các điểm từ 1 đến 11 và chất mang không có tác dụng trị liệu.