



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **123701** (13) **C2**  
(51) МПК (2021.01)  
**C07H 21/00**  
**A61K 31/7084** (2006.01)  
A61P 35/00

НАЦІОНАЛЬНИЙ ОРГАН  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО  
"УКРАЇНСЬКИЙ ІНСТИТУТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ"

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

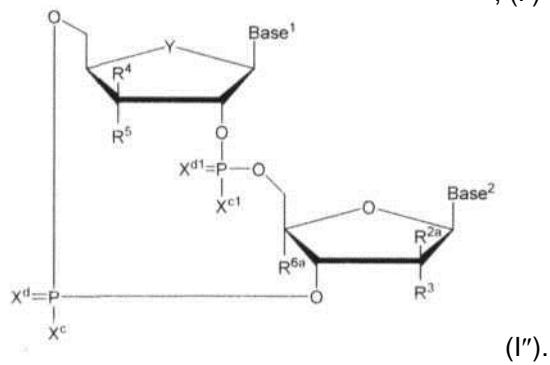
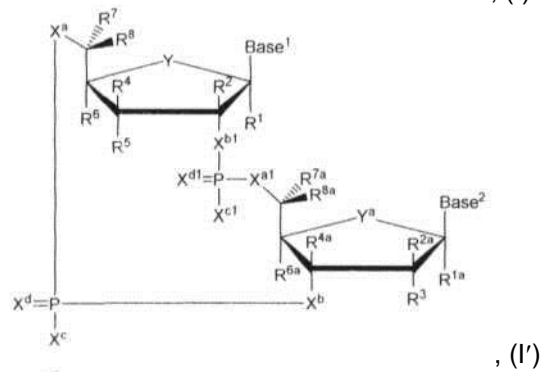
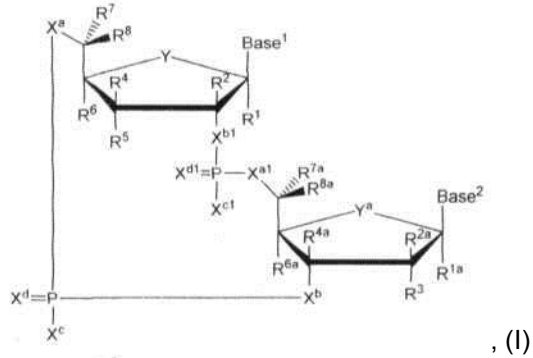
<p>(21) Номер заявки: <b>а 2018 02407</b></p> <p>(22) Дата подання заявки: <b>11.08.2016</b></p> <p>(24) Дата, з якої є чинними права інтелектуальної власності: <b>20.05.2021</b></p> <p>(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>62/204,677, 62/268,723, 62/356,125</b></p> <p>(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>13.08.2015, 17.12.2015, 29.06.2016</b></p> <p>(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>US, US, US</b></p> <p>(41) Публікація відомостей про заявку: <b>10.08.2018, Бюл.№ 15</b></p> <p>(46) Публікація відомостей про державну реєстрацію: <b>19.05.2021, Бюл.№ 20</b></p> <p>(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ <b>PCT/US2016/046444, 11.08.2016</b></p>	<p>(72) Винахідник(и): <b>Алتمان Майкл Д. (US), Андресен Брайан (US), Чанг Вонсук (US), Чайлдерс Меттью Ллойд (US), Кьюммінг Джаред Н. (US), Хейдл Ендрю Марк (US), Хендерсон Тімоті Дж. (US), Джевелл Джеймс П. (US), Лян Жуй (US), Лім Чжонгвон (US), Лю Хун (US), Лу Мінъ (US), Нортруп Алан Б. (US), Отте Райан Д. (US), Сіу Тоні (US), Троттер Бенджамін Уеслі (US), Труонг Куанг Т. (US), Уолш Шон П. (US), Чжао Кейк (US)</b></p> <p>(73) Володілець (володільці): <b>МЕРК ШАРП І ДОУМ КОРП., 126 East Lincoln Avenue, Rahway, New Jersey 07065-0907, United States of America (US)</b></p> <p>(74) Представник: <b>Бреус Наталія Володимирівна, реєстр. №167</b></p> <p>(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2014/179335 A1, 06.11.2014 WO 2014/189805 A1, 27.11.2014 XU ZHANG ET AL, "Cyclic GMP-AMP Containing Mixed Phosphodiester Linkages Is An Endogenous High-Affinity Ligand for STING", MOLECULAR CELL., US, (20130701), vol. 51, no. 2, doi:10.1016/j.molcel.2013.05.022, ISSN 1097- 2765, pages 226 - 235, XP055300246 [I] 1-33 * figure 1A *</p>
---	--

**(54) ЦИКЛІЧНІ ДИНУКЛЕОТИДНІ СПОЛУКИ ЯК АГОНІСТИ STING**

**(57) Реферат:**

**UA 123701 C2**

Наданий клас поліциклічних сполук загальної формули (I), загальної формули (I') або загальної формули (I''), де Base<sup>1</sup>, Base<sup>2</sup>, Y, Y<sup>a</sup>, X<sup>a</sup>, X<sup>a1</sup>, X<sup>b</sup>, X<sup>b1</sup>, X<sup>c</sup>, X<sup>c1</sup>, X<sup>d</sup>, X<sup>d1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> є такими, як визначено в даній заявці, які можуть бути придатні як індуктори продукування інтерферону типу I, зокрема як агенти, активні відносно STING. Також надані способи синтезу і застосування сполук.



## ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ, ДО ЯКОЇ НАЛЕЖИТЬ ВІНАХІД

Даний винахід стосується циклічних динуклеотидних сполук і їх похідних, які можуть бути придатні як агоністи STING (стимулятор генів інтерферонів), які активують сигнальний шлях STING. Даний винахід також стосується способів синтезу і застосування таких циклічних динуклеотидних сполук.

## РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Імунна система еволюціонувала, щоб розпізнавати і нейтралізувати загрози різного типу з метою підтримання гомеостазу хазяїна, і, як правило, її підрозділяють на дві частини: адаптивну і вроджену. Адаптивна імунна система спеціалізується на розпізнаванні антигенів, які в природних умовах не експресуються в організмі хазяїна, як чужорідних і на генерації відповіді на антиген за допомогою координованих дій багатьох підгруп лейкоцитів. Відмінною ознакою адаптивної імунної відповіді є її здатність формувати "пам'ять" або тривалий імунітет до виявленого антигену. Хоча цей специфічний і тривалий ефект є важливим для здоров'я і виживання хазяїна, у випадку адаптивної імунної відповіді, для створення повноцінної відповіді потрібен деякий час.

Вроджена імунна система компенсує цю тимчасову затримку і спеціалізується на швидкій реакції на різні uszkodження або сигнали небезпеки. Вона забезпечує першу лінію захисту проти бактерій, вірусів, паразитів і інших джерел інфекції, але також рішучо реагує на деякі сигнали небезпеки, пов'язані з uszkodженням клітини або тканини. Вроджена імунна система не має специфічності до антигенів, але реагує за допомогою множини різних ефекторних механізмів. Опсонізація, фагоцитоз, активація системи комплементу і продукування розчинних біоактивних молекул, таких як цитокіни або хемокини, усі ці механізми задіяні у генерації відповіді вродженою імунною системою. Відповідаючи на ці вищеописані молекулярні патерни, асоційовані з небезпекою uszkodження (DAMP), або молекулярні патерни, асоційовані з патогенами (PAMP), вроджена імунна система здатна забезпечувати основний захист хазяїна проти джерел небезпеки широкого спектра.

Незв'язані цитозольні ДНК і РНК входять до числа цих PAMP і DAMP. Нещодавно було продемонстровано, що основним сенсором для цитозольної ДНК є cGAS (циклічна GMP-AMP синтаза). При розпізнаванні цитозольної ДНК cGAS каталізує утворення циклічного динуклеотиду 2'-3'-cGAMP, атипового другого месенджера, який утворює міцний зв'язок з ER-трансмембранним адапторним білком STING. cGAMP-зв'язаний STING піддається конформаційній зміні і переміщується в перинуклеарний компартмент, де індукуює активацію важливих факторів транскрипції IRF-3 і NF-κB. Це приводить до сильної індукції інтерферонів типу I і продукування прозапальних цитокінів, таких як IL-6, TNF-α і IFN-γ.

Важливість інтерферонів типу I і прозапальних цитокінів у різних клітинах імунної системи встановлена дуже добре. Зокрема, ці молекули суттєво підсилюють активацію Т-клітин шляхом підвищення здатності дендритних клітин і макрофагів поглинати, процесувати, презентувати і крос-презентувати антигени Т-клітинам. Здатність цих антигенпрезентуючих клітин стимулювати Т-клітини підсилюється за рахунок активації важливих костимулюючих молекул, таких як CD80 або CD86. Нарешті, інтерферони типу I можуть швидко задіяти свої когнатні рецептори і запустити активацію генів, стимульованих інтерфероном, які можуть значною мірою сприяти активації клітин адаптивної імунної системи.

З терапевтичної точки зору, показано, що інтерферони типу I мають протівірусну активність шляхом прямого пригнічення вірусу гепатиту В і вірусу гепатиту С і стимулювання імунної відповіді на інфіковані вірусом клітини. Сполуки, які можуть індукувати продукування інтерферону типу I, використовуються у вакцинах, де вони діють як ад'юванти, підсилюючи специфічні імунні відповіді на антигени і мінімізуючи побічні ефекти за рахунок зменшення дози і розширення імунної відповіді.

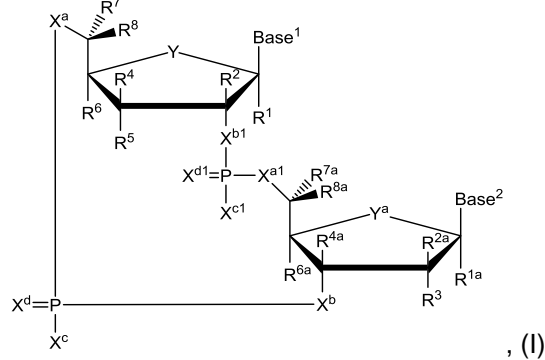
Крім того, інтерферони і сполуки, які можуть індукувати продукування інтерферонів, можуть виявитися корисними для лікування раку у людини. Такі молекули потенційно придатні як протиракові агенти, що діють множиною різних способів. Інтерферони можуть прямо пригнічувати проліферацію пухлинних клітин у людини і можуть забезпечувати синергічний ефект із різними схваленими хіміотерапевтичними агентами. Інтерферони типу I можуть значною мірою підсилювати протипухлинні імунні відповіді, індукуючи активацію клітин як адаптивної, так і вродженої імунних систем. Нарешті, можна пригнітити процес інвазії пухлини за допомогою інтерферонів шляхом модуляції експресії ферменту, пов'язаної з ремоделюванням тканин.

Враховуючи потенціал інтерферонів типу I і сполук, індукуючих інтерферон типу I, як протівірусних і протиракових агентів, залишається потреба в нових агентах, які здатні індукувати ефективно продукування інтерферону типу I. Зі збільшенням обсягу даних, які

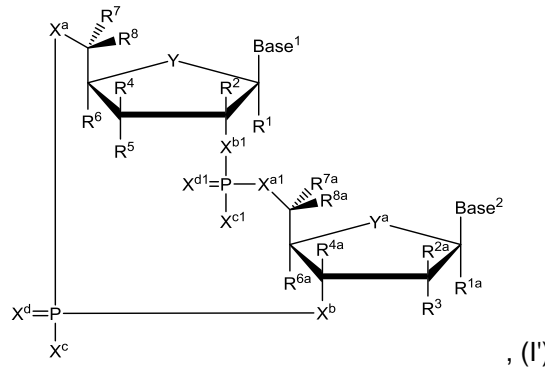
демонструють, що сенсорний шлях cGAS-STING цитозольної ДНК має значну здатність індукувати інтерферони типу I, розробка агентів, що активують STING, швидко займає важливе місце в сучасній протипухлинній терапії.

#### СУТЬ ВИНАХОДУ

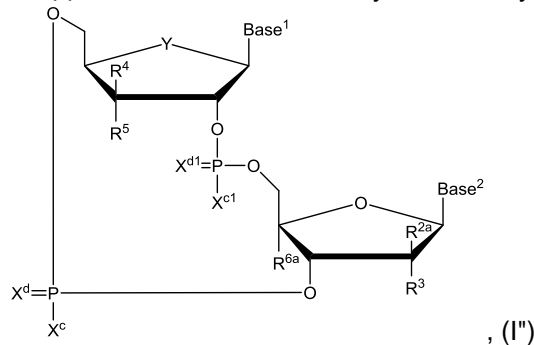
- 5 Даний винахід стосується нових циклічних динуклеотидних сполук загальної формули (I), загальної формули (I') і/або загальної формули (I''). Зокрема, даний винахід стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (I):



- 10 або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків, описаних у даній заявці. Даний винахід також стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (I'):



або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків, описаних у даній заявці. Даний винахід також стосується сполук, що мають загальну структурну формулу (I''):



- 15 або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків, описаних у даній заявці.

Варіанти здійснення винаходу включають сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'') і їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або проліки, а також синтез і виділення сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і/або сполук загальної формули (I'') і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків. Також розкриті застосування сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і/або сполук загальної формули (I'').

Інші варіанти здійснення, аспекти і ознаки даного винаходу або додатково описані, або будуть очевидними з наведеного нижче опису, прикладів і прикладеної формули винаходу.

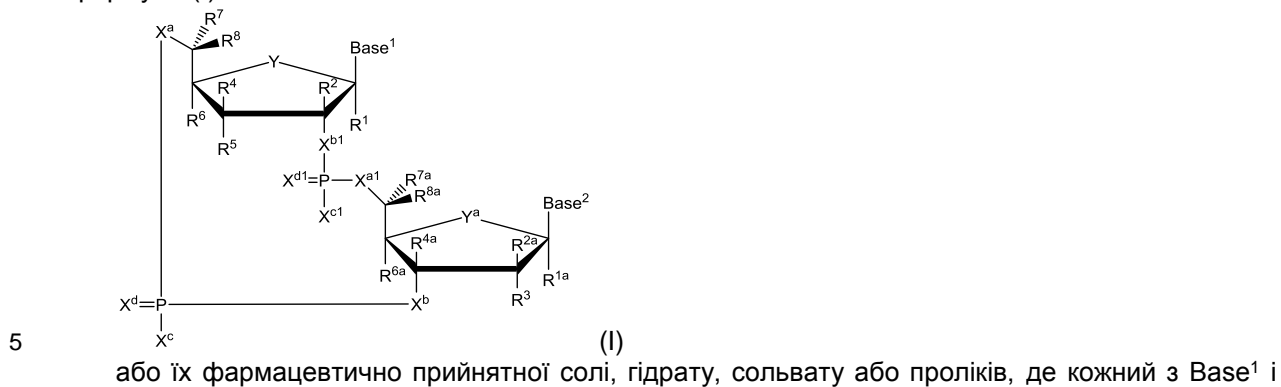
- 25 **ДОКЛАДНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ**

Даний винахід включає зазначені вище сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'') і їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати,

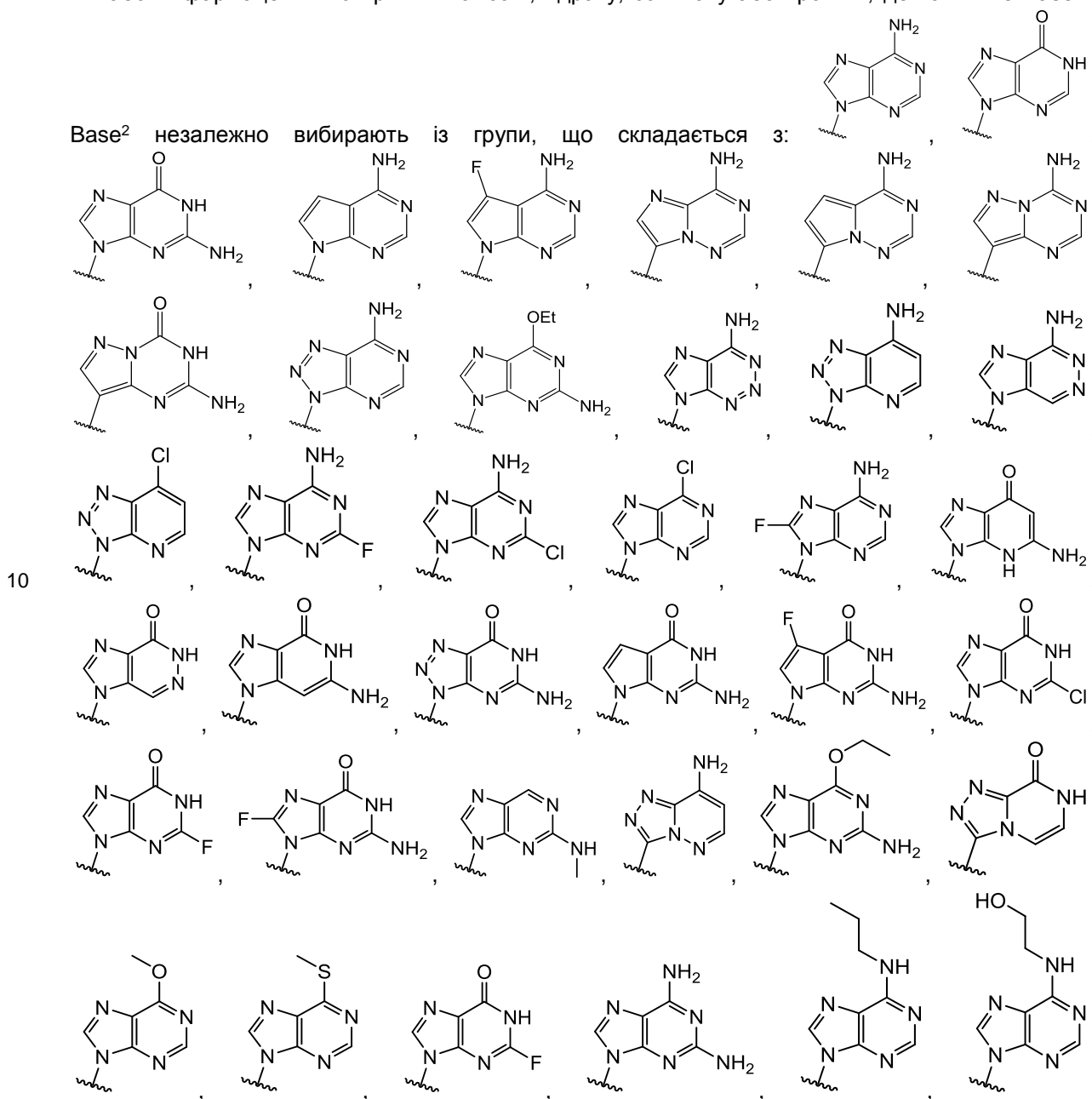


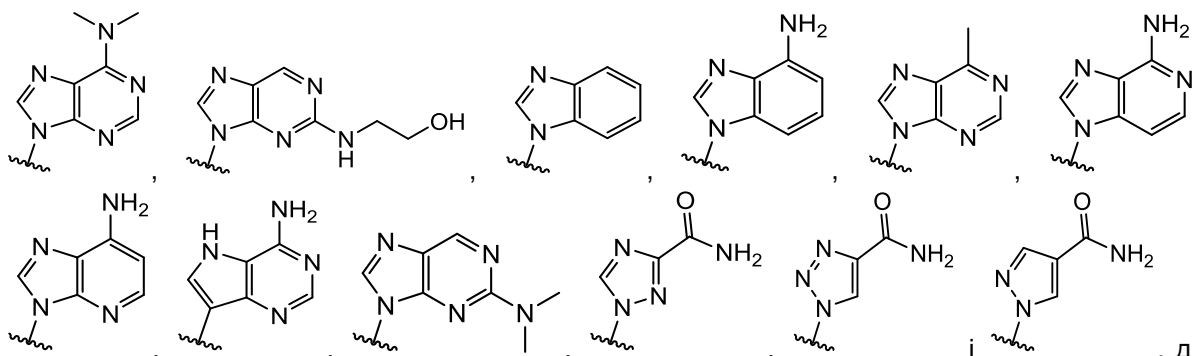
сольвати або проліки. Ці сполуки і їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або проліки придатні як агенти для індукування продукування інтерферонів.

Перший варіант здійснення винаходу стосується циклічних динуклеотидних сполук загальної формули (I):

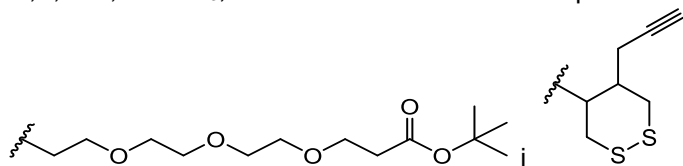


Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з:



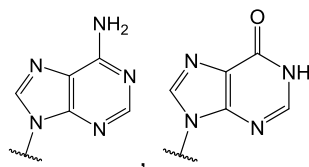
[illegible]

- 5 складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup>, коли являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу,

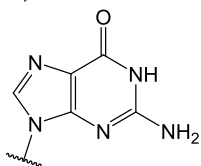


- 10 , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкіл, необов'язково заміщений від 0 до 3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу; необов'язково R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>; необов'язково R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>; необов'язково R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену; і необов'язково R<sup>7a</sup> і R<sup>8a</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену.

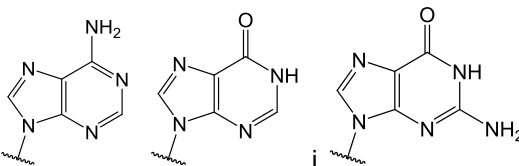
- 30 У конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою OH або SH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою



H, і кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із групи, що складається з

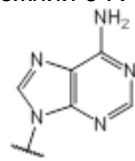


- 35 , обидва R<sup>5</sup> і R<sup>3</sup> не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. Іншими словами, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою OH або SH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою H, і кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із

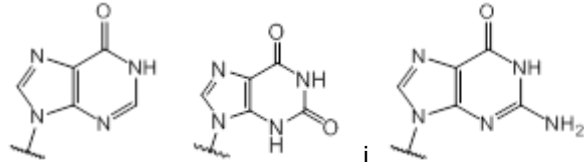


- 40 групи, що складається з , будь-який тільки один з R<sup>5</sup> і R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F і OH, або ні R<sup>5</sup>, ні R<sup>3</sup> не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. В інших конкретних прикладах цього аспекту, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup>

являє собою OH, кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  являє собою O або S, кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H,  $R^2$  являє собою H, кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  являє собою H, кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  являє собою H, кожний з  $R^8$  і

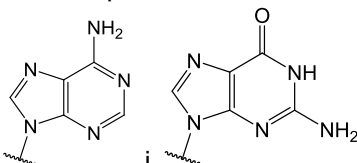


$R^{8a}$  являє собою H, і кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  вибирають із групи, що складається з



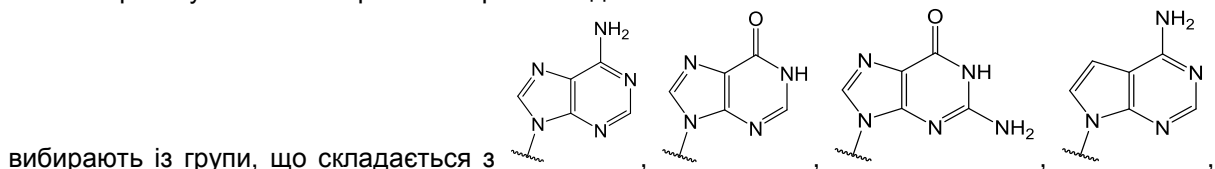
- 5 складається з H,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу, де зазначені  $C_{1-6}$ -алкіл,  $C_{2-6}$ -алкеніл і  $C_{2-6}$ -алкініл заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH.

У додаткових конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$

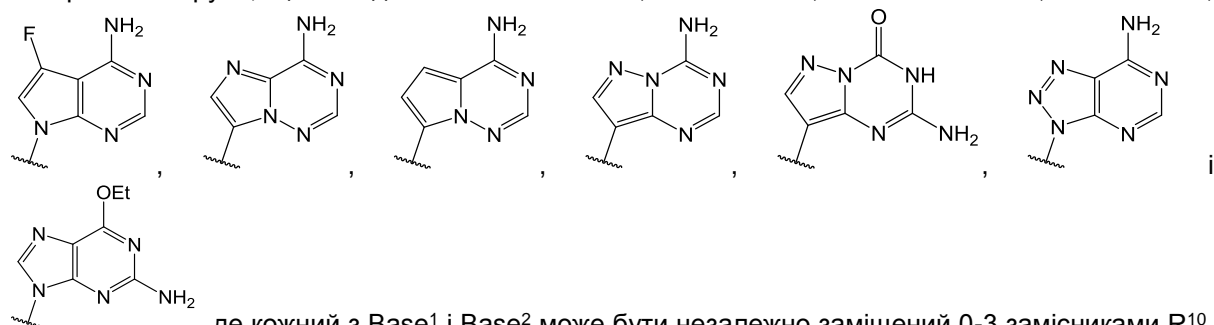


- 10 вибирають із групи, що складається з і  $R^{2a}$  являє собою F, а  $R^5$  являє собою F, щонайменше один з  $X^c$  і  $X^{c1}$  являє собою  $SR^9$ .

У першому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  незалежно

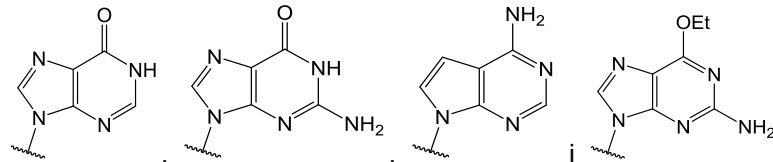


вибирають із групи, що складається з

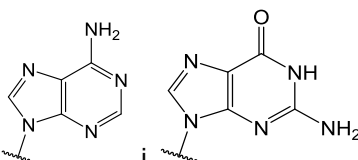


- 15 де кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $R^{10}$ , де кожний  $R^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $NH_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $O(C_{1-3}$ -алкілу),  $O(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $S(C_{1-3}$ -алкілу),  $S(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $NH(C_{1-3}$ -алкілу),  $NH(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $N(C_{1-3}$ -алкілу)<sub>2</sub> і  $N(C_{3-6}$ -циклоалкілу)<sub>2</sub>. У конкретних

варіантах кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  незалежно вибирають із групи, що складається з



- 20 де кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $R^{10}$ , де кожний  $R^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $NH_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $O(C_{1-3}$ -алкілу),  $O(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $S(C_{1-3}$ -алкілу),  $S(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $NH(C_{1-3}$ -алкілу),  $NH(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $N(C_{1-3}$ -алкілу)<sub>2</sub> і  $N(C_{3-6}$ -циклоалкілу)<sub>2</sub>. У більш конкретних прикладах кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  незалежно



вибирають із групи, що складається з  $\text{NH}_2$  і  $\text{NH}$ , де кожний з  $\text{Base}^1$  і  $\text{Base}^2$  може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $\text{R}^{10}$ , де кожний  $\text{R}^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $\text{NH}_2$ ,  $\text{C}_{1-3}$ -алкілу,  $\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу,  $\text{O}(\text{C}_{1-3}$ -алкілу),  $\text{O}(\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу),  $\text{S}(\text{C}_{1-3}$ -алкілу),  $\text{S}(\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу),  $\text{NH}(\text{C}_{1-3}$ -алкілу),  $\text{NH}(\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу),  $\text{N}(\text{C}_{1-3}$ -алкілу)<sub>2</sub> і  $\text{N}(\text{C}_{3-6}$ -циклоалкілу)<sub>2</sub>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище варіанта здійснення.

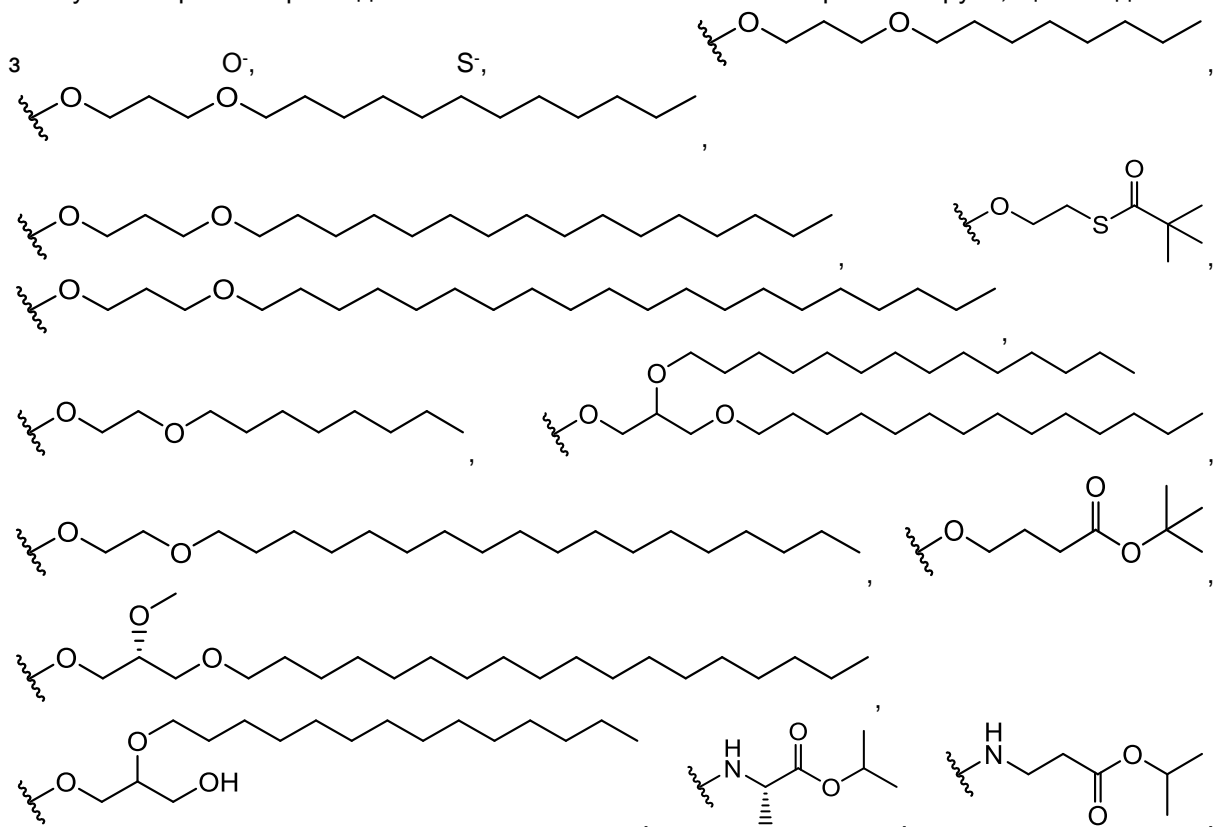
У другому аспекті першого варіанта здійснення кожний з Y і Y<sup>a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з -O- і -S-. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаному вище першому аспекті.

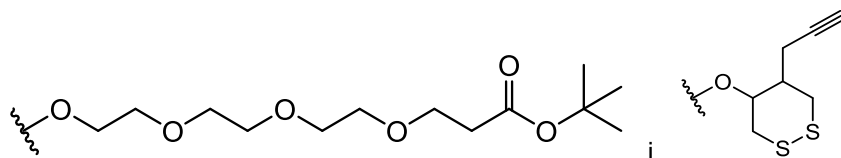
У третьому аспекті першого варіанта здійснення кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому і другому аспектах.

У четвертому аспекті першого варіанта здійснення кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-третьому аспектах.

У п'ятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O<sup>-</sup>, S<sup>-</sup>, OR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, де кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що

складається з H,  $\text{C}_{1-20}$ -алкілу,  $\text{C}_{1-20}$ -алкіл, необов'язково заміщений 0-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O- $\text{C}_{1-20}$ -алкілу, -S-C(O) $\text{C}_{1-6}$ -алкілу і C(O)OC $\text{C}_{1-6}$ -алкілу. У конкретних прикладах кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається





У всіх прикладах цього аспекту всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-четвертому аспектах.

У шостому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  незалежні вибирають із групи, що складається з O і S. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-п'ятому аспектах.

У сьомому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-шостому аспектах.

У восьмому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^2$  і  $R^{2a}$ , коли являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-сьомому аспектах.

У дев'ятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^3$  вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^3$ , коли являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний  $R^3$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-восьмому аспектах.

У десятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^4$  і  $R^{4a}$ , коли являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-дев'ятому аспектах.

В одинадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^5$  вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^5$ , коли являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний  $R^5$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-десятому аспектах.

У дванадцятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілу і  $C_2$ - $C_6$ -алкінілу. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

У тринадцятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  являє собою H. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-дванадцятому аспектах.

У чотирнадцятому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $R^8$  і  $R^{8a}$  являє собою H. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-тринадцятому аспектах.

У п'ятнадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^{1a}$  і  $R^3$  з'єднані з утворенням  $C_1$ - $C_6$ -алкілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену таким чином, що там, де  $R^{1a}$  і  $R^3$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^3$ . У цьому

аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

У шістнадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^{2a}$  і  $R^3$  з'єднані з утворенням  $C_1$ - $C_6$ -алкілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену таким чином, що там, де  $R^{2a}$  і  $R^3$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

У сімнадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^3$  і  $R^{6a}$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену і -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену таким чином, що там, де  $R^3$  і  $R^{6a}$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

У вісімнадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^4$  і  $R^5$  з'єднані  $C_1$ - $C_6$ -алкіленом, -O- $C_1$ - $C_6$ -алкіленом, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкеніленом або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкініленом таким чином, що там, де  $R^4$  і  $R^5$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^5$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

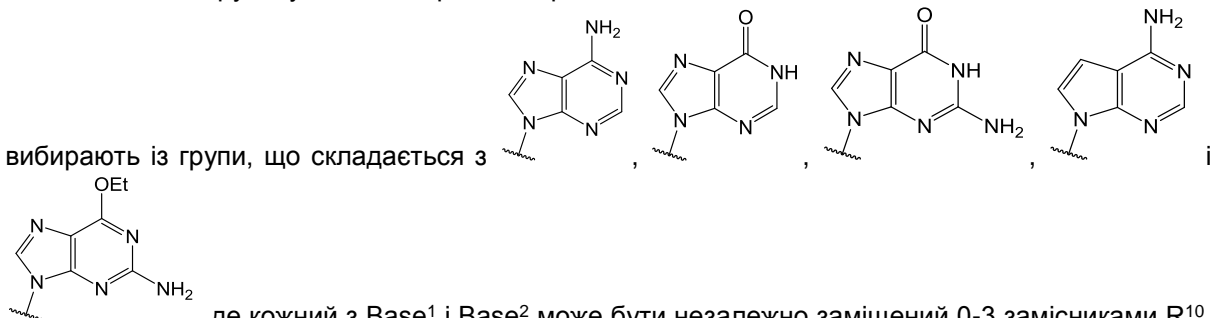
У дев'ятнадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^5$  і  $R^6$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену таким чином, що там, де  $R^5$  і  $R^6$  з'єднані з утворенням -O- $C_1$ - $C_6$ -алкілену, -O- $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або -O- $C_2$ - $C_6$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^5$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

У двадцятому аспекті першого варіанта здійснення  $R^7$  і  $R^8$  з'єднані з утворенням  $C_1$ - $C_6$ -алкілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або  $C_2$ - $C_6$ -алкінілену. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

У двадцять першому аспекті першого варіанта здійснення  $R^{7a}$  і  $R^{8a}$  з'єднані з утворенням  $C_1$ - $C_6$ -алкілену,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілену або  $C_2$ - $C_6$ -алкінілену. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення або в описаних вище першому-чотирнадцятому аспектах.

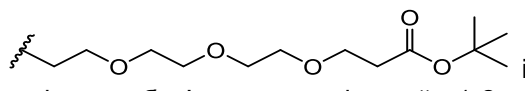
У двадцять другому аспекті першого варіанта здійснення кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  незалежно

вибирають із групи, що складається з

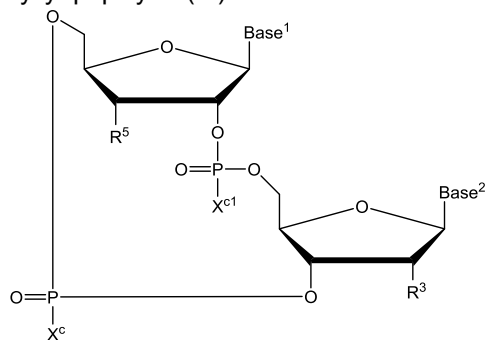


де кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $R^{10}$ , де кожний  $R^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $NH_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу, O( $C_{1-3}$ -алкілу), O( $C_{3-6}$ -циклоалкілу), S( $C_{1-3}$ -алкілу), S( $C_{3-6}$ -циклоалкілу), NH( $C_{1-3}$ -алкілу), NH( $C_{3-6}$ -циклоалкілу), N( $C_{1-3}$ -алкілу) $_2$  і N( $C_{3-6}$ -циклоалкілу) $_2$ ; кожний з Y і  $Y^a$  незалежно вибирають із групи, що складається з -O-, -S-, -SO $_2$ -, -CH $_2$ - і -CF $_2$ -; кожний з  $X^a$  і  $X^{a1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $X^b$  і  $X^{b1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $X^c$  і  $X^{c1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O $^-$ , S $^-$ , OR $^9$  і NR $^9$ ; кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H; кожний з  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, N $_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^2$  і  $R^{2a}$ , коли являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N $_3$ ;  $R^3$  вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N $_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^3$ , коли являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N $_3$ ; кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^4$  і  $R^{4a}$ , коли являють собою

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначені R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup>, коли являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H; кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою H; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу,

10  , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу; необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>, або необов'язково R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніленом або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініленом таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення.

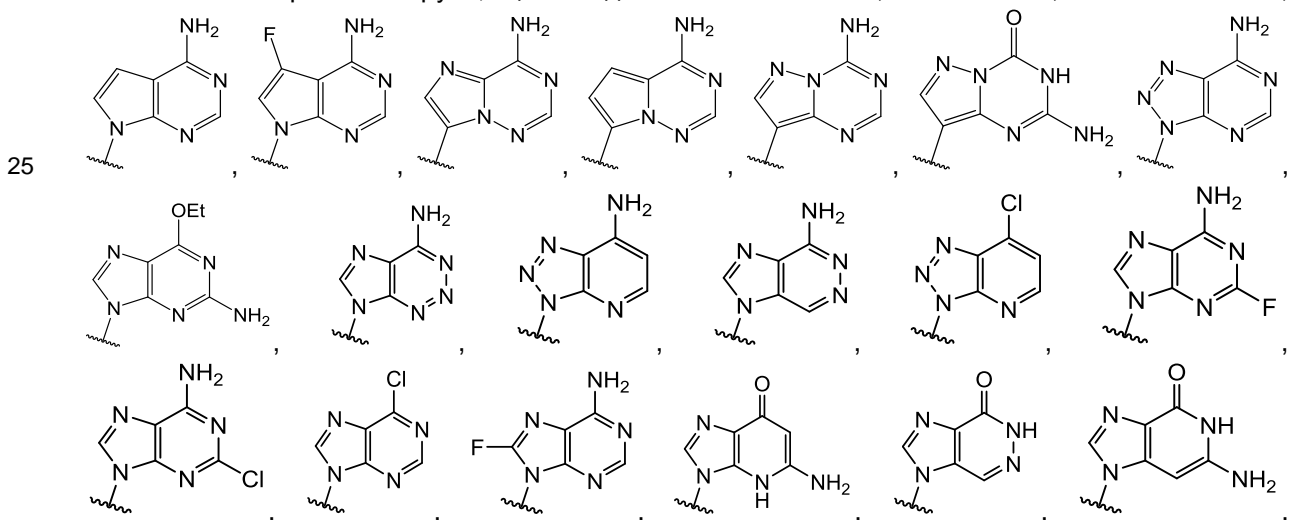
20 У двадцять третьому аспекті першого варіанта здійснення сполука формули (I) представляє сполуку формули (Ia):



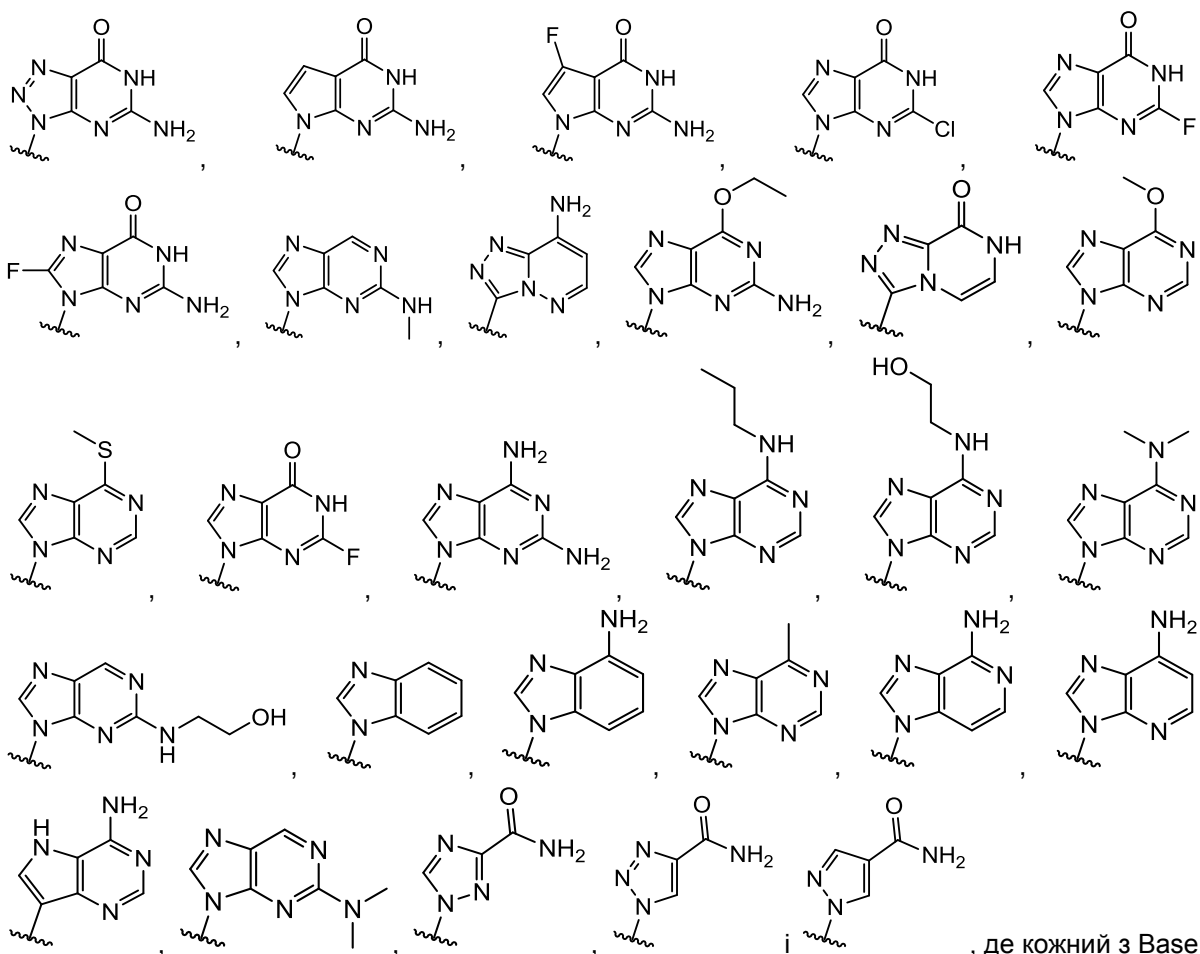
(Ia)

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

незалежно вибирають із групи, що складається з



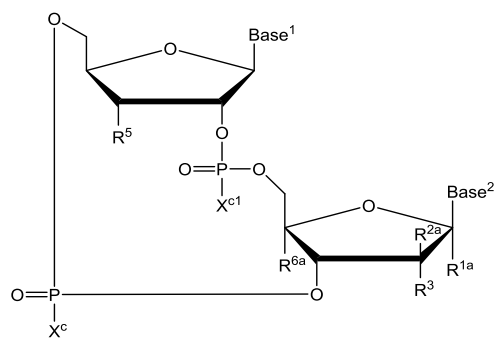




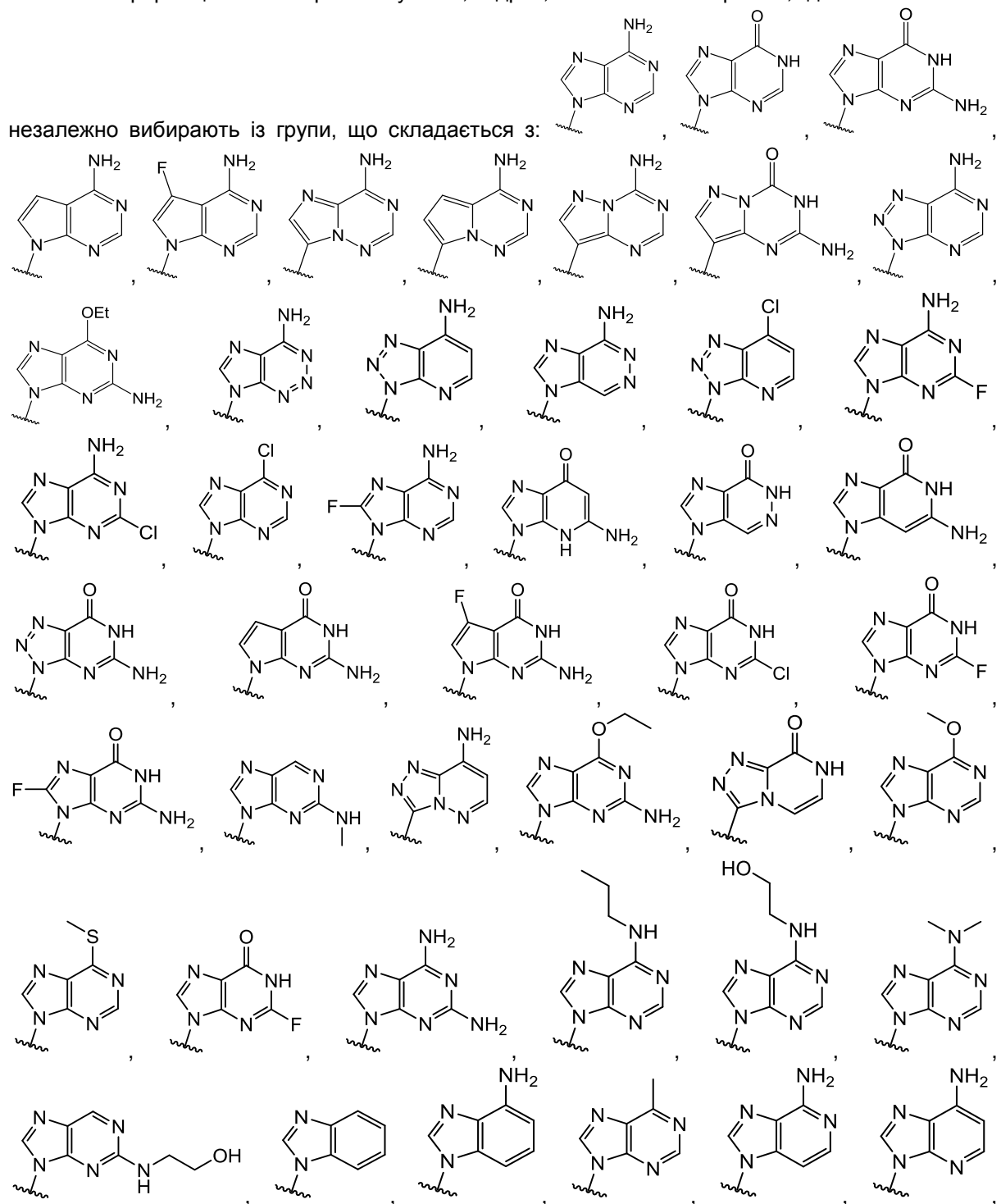
- 5 , де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O<sup>-</sup>, S<sup>-</sup>, OR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; обидва R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, заміщеного OH, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, заміщеного OH; і кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу,

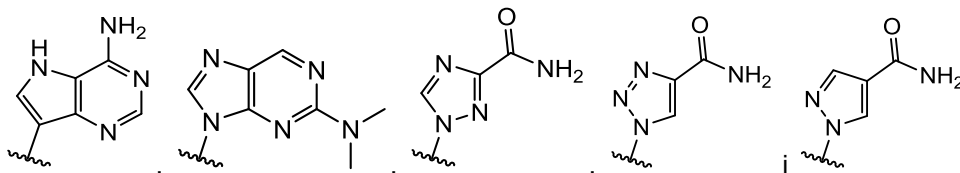
- 20 , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення.

У двадцять четвертому аспекті першого варіанта здійснення сполука формули (I) представляє сполуку формули (Ib):

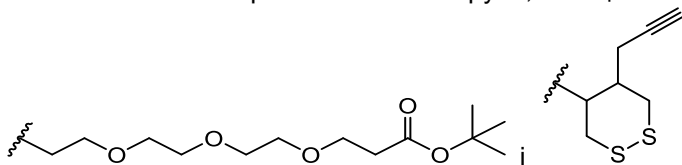


або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>



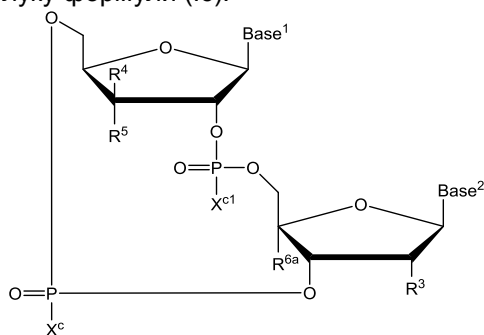


і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O<sup>-</sup>, S<sup>-</sup>, OR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>1a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначений R<sup>1a</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; R<sup>2a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>2a</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; обидва R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> не вибирають із групи, що складається з OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного OH, і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, заміщеного OH; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу і C<sub>2-6</sub>-алкінілу; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2-3</sub>-алкілу,



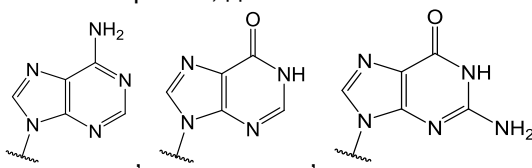
алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1-6</sub>-алкілу; і необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1-6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілену і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1-6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення.

У двадцять п'ятому аспекті першого варіанта здійснення сполука формули (I) представляє сполуку формули (Ic):

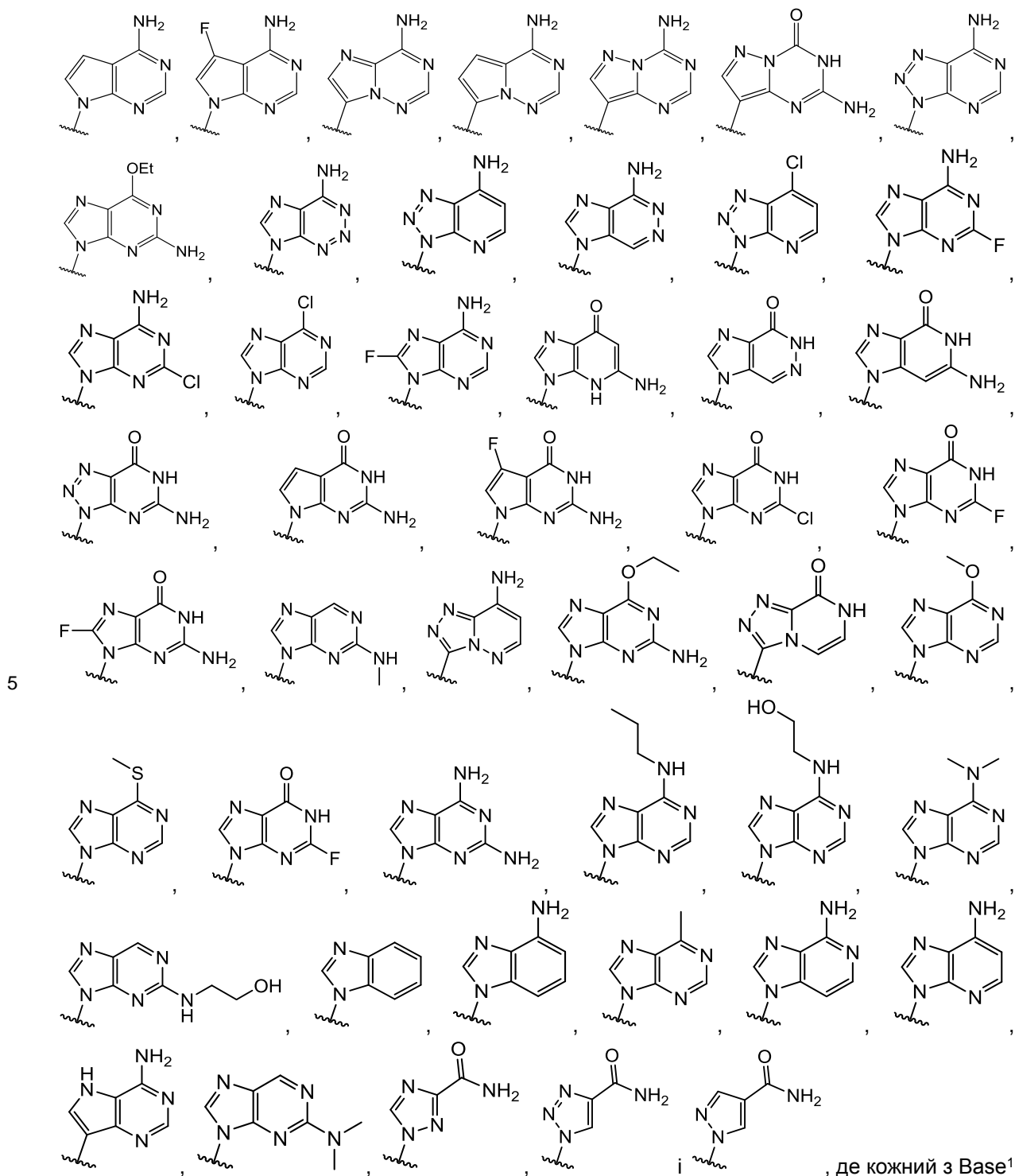


(Ic)

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

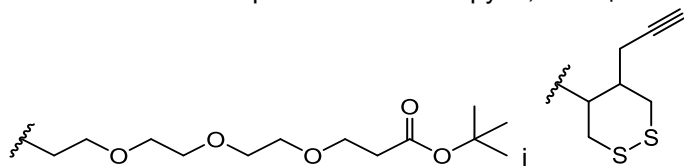


незалежно вибирають із групи, що складається з

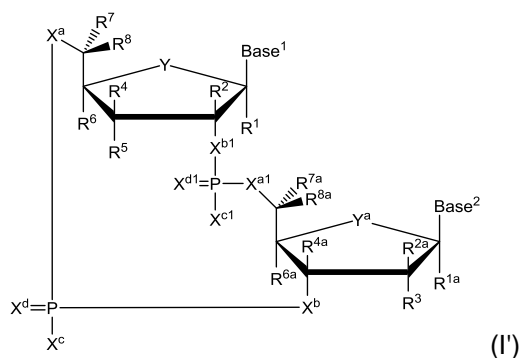


і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O<sup>-</sup>, S<sup>-</sup>, OR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними з групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; R<sup>4</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>4</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3

- замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; обидва R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> не вибирають із групи, що складається з OH, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, заміщеного OH, і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, заміщеного OH; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, I, Br, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>6a</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, I, Br і OH; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу,

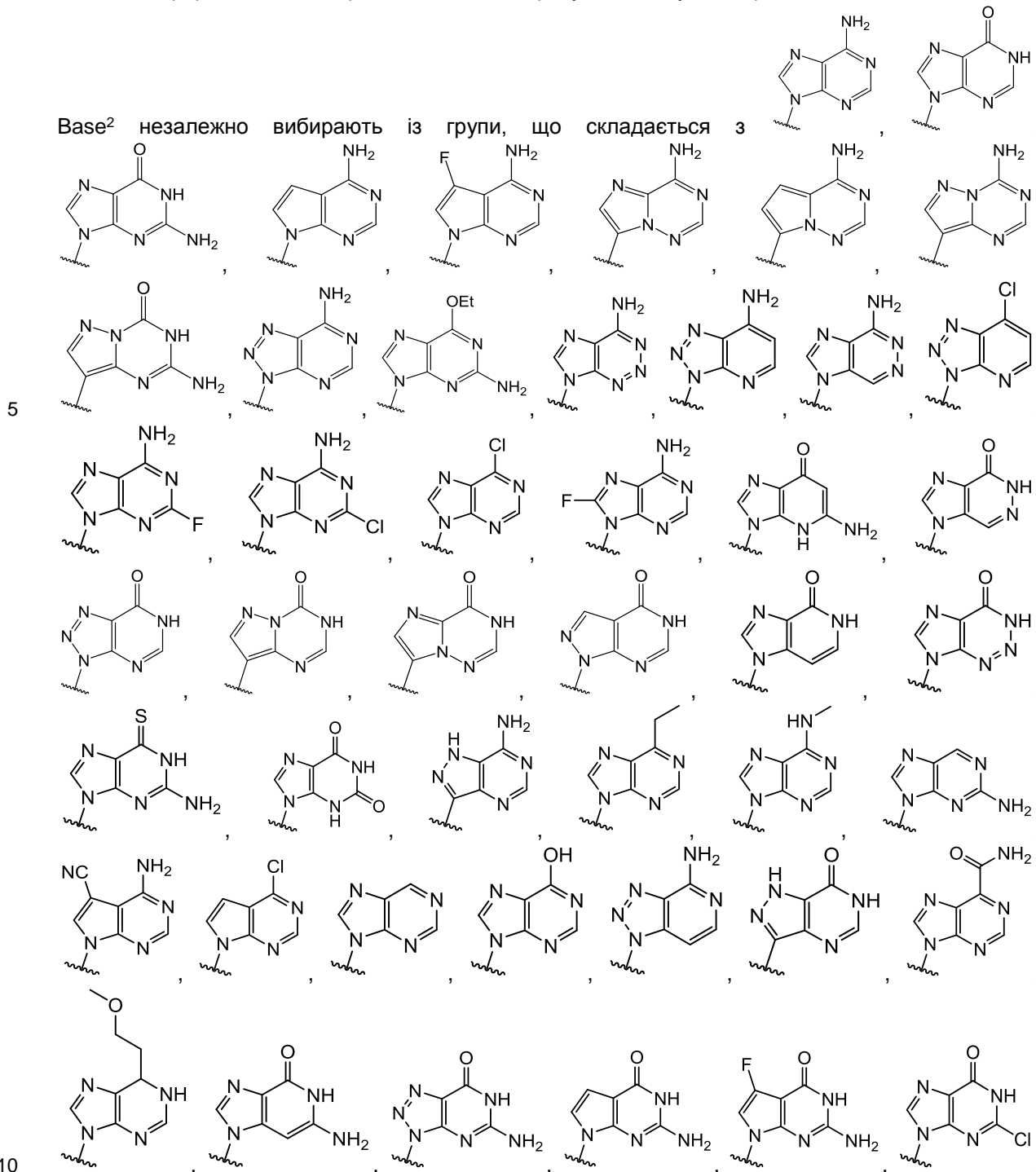


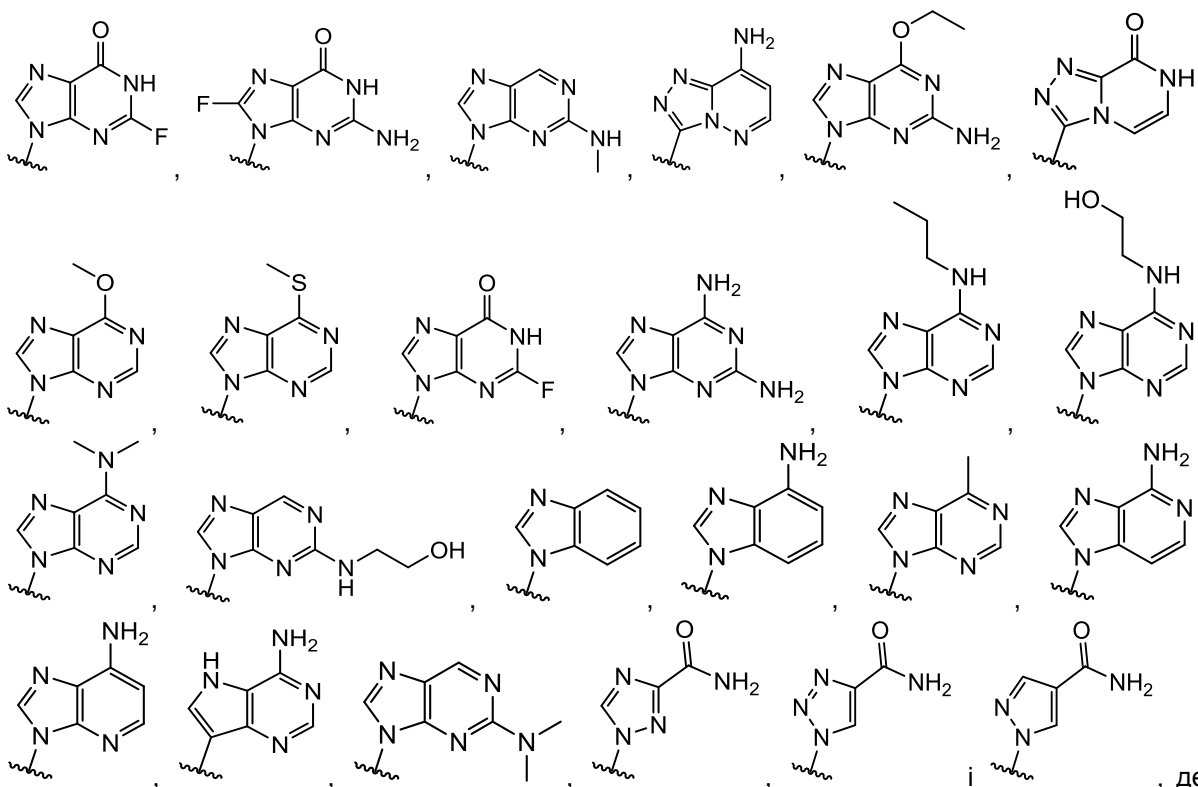
- де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу; і необов'язково R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніленом або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініленом таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I) наведеного вище першого варіанта здійснення.
- Двадцять шостий аспект першого варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I), яка наведена вище в першому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять п'ятому аспектах, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки; і (б) фармацевтично прийнятний носій.
- Двадцять сьомий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I), яка наведена вище в першому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять п'ятому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.
- Двадцять восьмий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять шостим аспектом.
- Двадцять дев'ятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування у суб'єкта STING-залежного продукування інтерферону типу I, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I), яка наведена вище в першому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять п'ятому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.
- Тридцятий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять шостим аспектом.
- Тридцять перший аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування цитокінів у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I), яка наведена вище в першому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять п'ятому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.
- Тридцять другий аспект першого варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування цитокінів, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять шостим аспектом.
- Другий варіант здійснення винаходу стосується циклічних динуклеотидних сполук загальної формули (I')



або їх фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольову або проліків, де кожний з Base<sup>1</sup> і

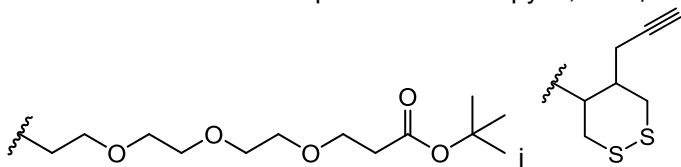
Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з





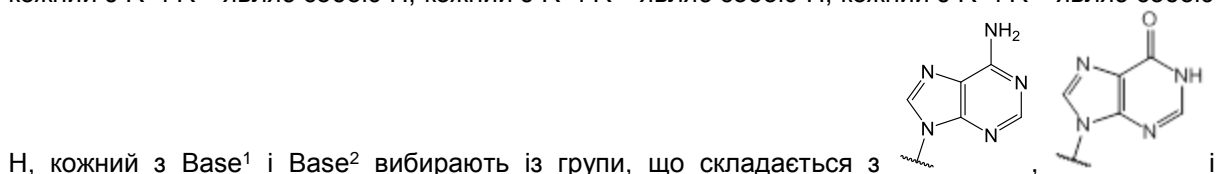
- кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з Y і Y<sup>a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з -O- і -S-; кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup>, коли являють собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>2</sup> і R<sup>2a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>2</sup> і R<sup>2a</sup>, коли являють собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>4</sup> і R<sup>4a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>4</sup> і R<sup>4a</sup>, коли являють собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл

і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN, NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup> і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup>, коли являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup>, коли являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, де зазначені R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup>, коли являють собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу,



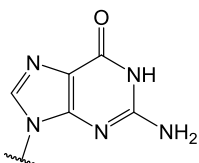
, де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 0-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу; необов'язково R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>; необов'язково R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>; необов'язково R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>; необов'язково R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену; і необов'язково R<sup>7a</sup> і R<sup>8a</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену.

У конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою OH або SH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою

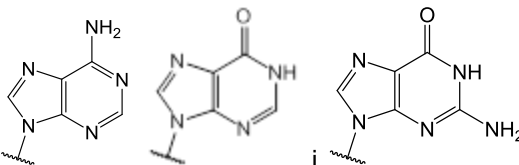


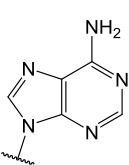
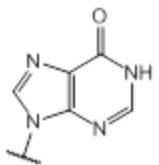
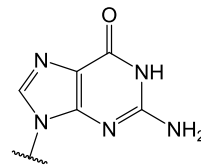
H, кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із групи, що складається з

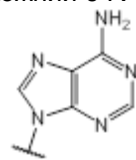




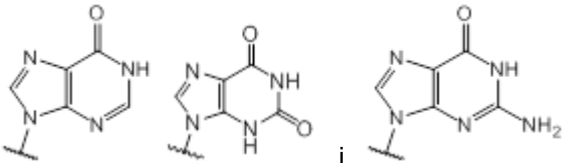
5 , обидва  $R^5$  і  $R^3$  не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. Іншими словами, коли кожний з Y і  $Y^a$  являє собою O, кожний з  $X^a$  і  $X^{a1}$  являє собою O, кожний з  $X^b$  і  $X^{b1}$  являє собою O, і кожний з  $X^c$  і  $X^{c1}$  являє собою OH або SH, кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  являє собою O, кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H,  $R^2$  являє собою H, кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  являє собою H, кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  являє собою H, кожний з  $R^8$  і  $R^{8a}$  являє собою H, і кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  вибирають із



10 групи, що складається з , , і , будь-який тільки один з  $R^5$  і  $R^3$  вибирають із групи, що складається з H, F і OH, або ні  $R^5$ , ні  $R^3$  не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. В інших конкретних варіантах цього аспекту, коли кожний з Y і  $Y^a$  являє собою O, кожний з  $X^a$  і  $X^{a1}$  являє собою O, кожний з  $X^b$  і  $X^{b1}$  являє собою O, і кожний з  $X^c$  і  $X^{c1}$  являє собою OH, кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  являє собою O або S, кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H,  $R^2$  являє собою H, кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  являє собою H, кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  являє собою H, кожний з  $R^8$  і

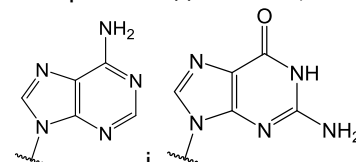


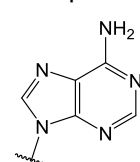
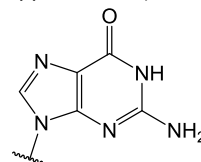
$R^{8a}$  являє собою H, і кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  вибирають із групи, що складається з



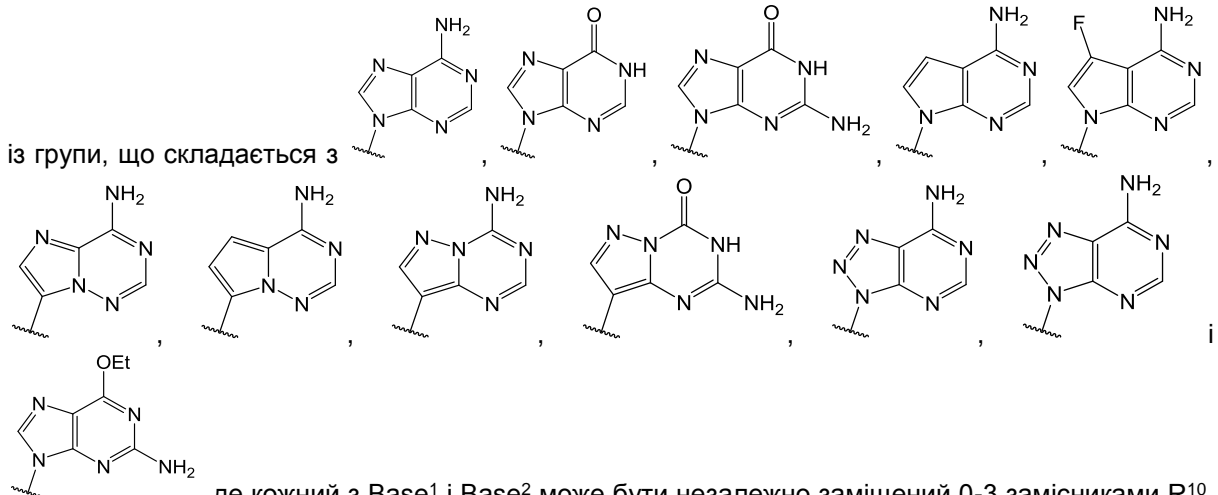
15 , обидва  $R^5$  і  $R^3$  не вибирають із групи, що складається з H,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілу,  $C_2$ - $C_6$ -алкінілу, де зазначені  $C_1$ - $C_6$ -алкіл,  $C_2$ - $C_6$ -алкеніл і  $C_2$ - $C_6$ -алкініл заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH.

В інших конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$



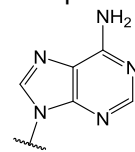
20 вибирають із групи, що складається з , і , і  $R^{2a}$  являє собою F, і  $R^5$  являє собою F, щонайменше один з  $X^c$  і  $X^{c1}$  являє собою  $SR^9$ .

У першому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  незалежно вибирають

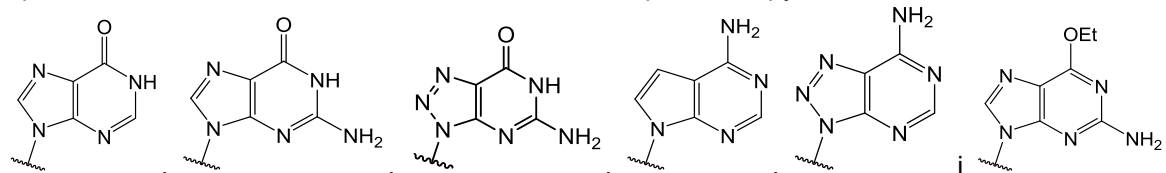


, де кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$  може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $R^{10}$ , де кожний  $R^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $NH_2$ ,  $C_1$ -3-

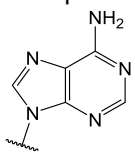
алкілу, С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, О(С<sub>1-3</sub>-алкілу), О(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(С<sub>1-3</sub>-алкілу), S(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(С<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(С<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>. У конкретних



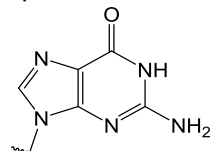
прикладях кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з



- 5 кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, С<sub>1-3</sub>-алкілу, С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, О(С<sub>1-3</sub>-алкілу), О(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(С<sub>1-3</sub>-алкілу), S(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(С<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(С<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>. У більш конкретних



прикладях кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з

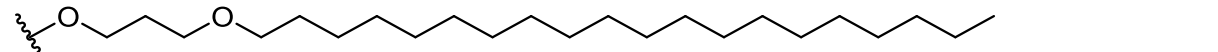
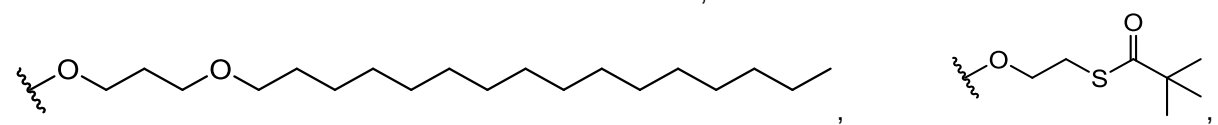
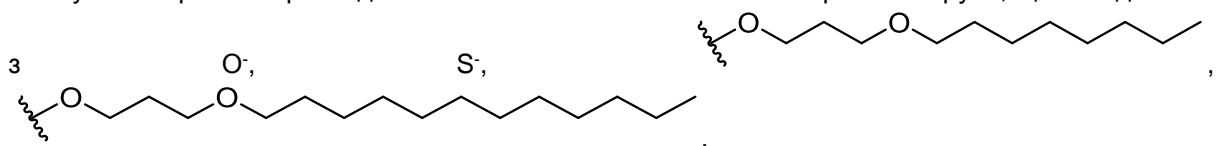


- 10 , де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, С<sub>1-3</sub>-алкілу, С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, О(С<sub>1-3</sub>-алкілу), О(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(С<sub>1-3</sub>-алкілу), S(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(С<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(С<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(С<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') описаного вище варіанта здійснення.
- 15

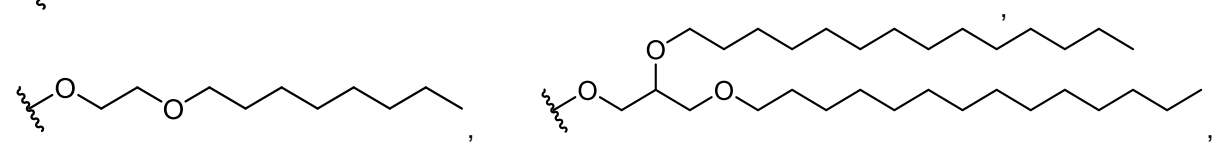
У другому аспекті другого варіанта здійснення кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>, де кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що

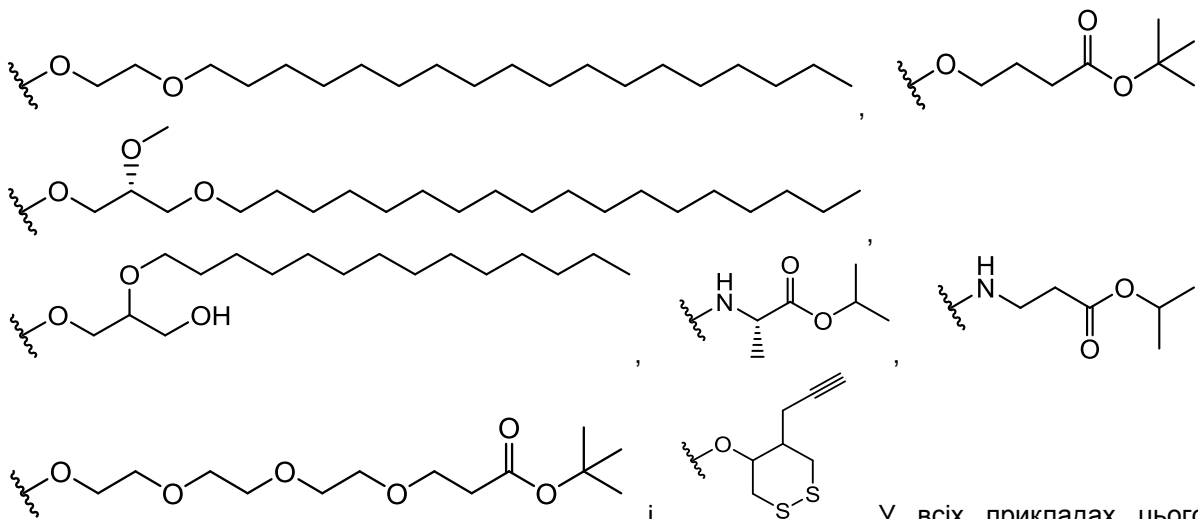
складається з H, С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>-алкілу, і , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою С<sub>1</sub>-С<sub>20</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 0-3 замісниками, незалежно

20



25





5 аспекту всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаному вище першому аспекті.

У третьому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою Н. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому і другому аспектах.

10 У четвертому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^2$  і  $R^{2a}$ , коли являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний з  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-третьому аспектах.

15 У п'ятому аспекті другого варіанта здійснення кожний  $R^3$  вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^3$ , коли являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний  $R^3$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У більш конкретних прикладах  $R^3$  вибирають із  $NH_2$  і  $N_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-четвертому аспектах.

20 У шостому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^4$  і  $R^{4a}$ , коли являють собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У більш конкретних прикладах кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  являє собою F. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-п'ятому аспектах.

30 У сьомому аспекті другого варіанта здійснення кожний  $R^5$  вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ ,  $N_3$ ,  $C_1$ - $C_6$ -алкілу і  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^5$ , коли являє собою  $C_1$ - $C_6$ -алкіл або  $C_1$ - $C_6$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN,  $NH_2$  і  $N_3$ . У конкретних прикладах кожний  $R^5$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH, CN,  $N_3$ ,  $CF_3$ ,  $CH_3$ ,  $CH_2OH$  і  $CH_2CH_3$ . У більш конкретних прикладах  $R^5$  вибирають із  $NH_2$  і  $N_3$ . У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-шостому аспектах.

40 У восьмому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н, F, Cl, I, Br, OH,  $C_2$ - $C_6$ -алкенілу і  $C_2$ - $C_6$ -алкінілу. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-сьомому аспектах.

45 У дев'ятому аспекті другого варіанта здійснення кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з Н і  $C_1$ - $C_6$ -алкілу. У конкретних прикладах кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  незалежно

вибирають із групи, що складається з Н і СН<sub>3</sub>. У більш конкретних прикладах R<sup>7a</sup> являє собою СН<sub>3</sub>. У додаткових прикладах кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою Н. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-восьмому аспектах.

У десятому аспекті другого варіанта здійснення кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з Н і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу. У конкретних прикладах кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з Н і СН<sub>3</sub>. У більш конкретних прикладах кожний R<sup>8a</sup> являє собою СН<sub>3</sub>. В інших прикладах кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою Н. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-дев'ятому аспектах.

В одинадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>1a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений О приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-десятому аспектах.

У дванадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений О приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

У тринадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений О приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

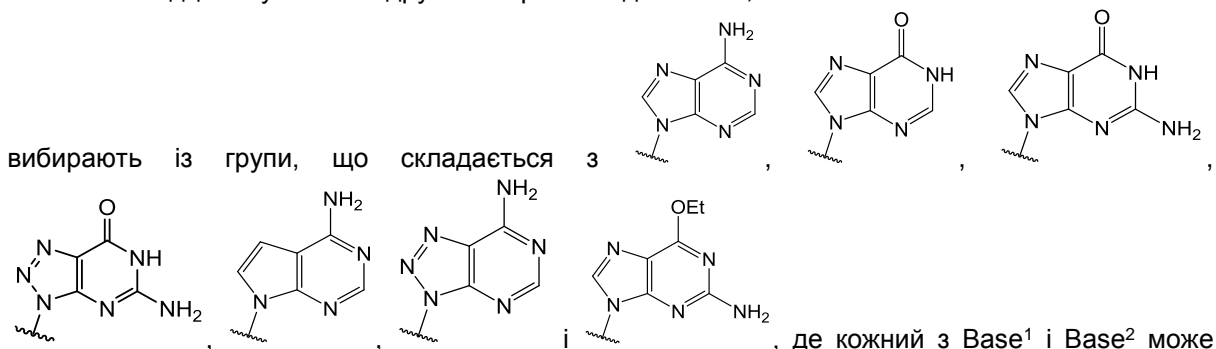
У чотирнадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніленом або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініленом таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений О приєднаний у положенні R<sup>5</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

У п'ятнадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>5</sup> і R<sup>6</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений О приєднаний у положенні R<sup>5</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

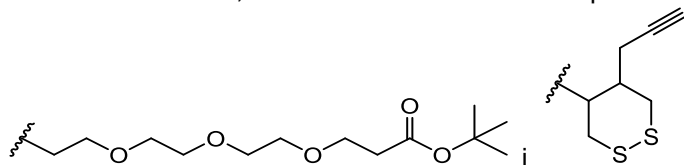
У шістнадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>7</sup> і R<sup>8</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

У сімнадцятому аспекті другого варіанта здійснення R<sup>7a</sup> і R<sup>8a</sup> з'єднані з утворенням C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення або в описаних вище першому-одинадцятому аспектах.

У вісімнадцятому аспекті другого варіанта здійснення, кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> незалежно

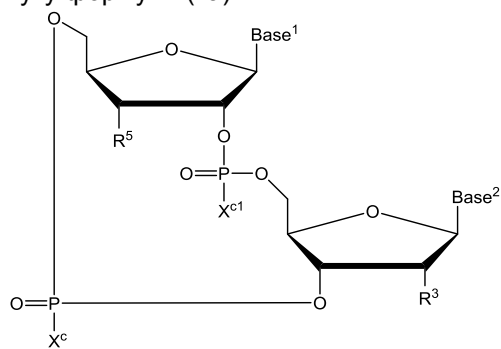


бути незалежно заміщений 0-3 замісниками  $R^{10}$ , де кожний  $R^{10}$  незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH,  $NH_2$ ,  $C_{1-3}$ -алкілу,  $C_{3-6}$ -циклоалкілу,  $O(C_{1-3}$ -алкілу),  $O(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $S(C_{1-3}$ -алкілу),  $S(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $NH(C_{1-3}$ -алкілу),  $NH(C_{3-6}$ -циклоалкілу),  $N(C_{1-3}$ -алкілу) $_2$  і  $N(C_{3-6}$ -циклоалкілу) $_2$ ; кожний з  $Y$  і  $Y^a$  незалежно вибирають із групи, що складається з -O- і -S-; кожний з  $X^a$  і  $X^{a1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $X^b$  і  $X^{b1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $X^c$  і  $X^{c1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з  $OR^9$ ,  $SR^9$  і  $NR^9R^9$ ; кожний з  $X^d$  і  $X^{d1}$  незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; кожний з  $R^1$  і  $R^{1a}$  являє собою H; кожний з  $R^2$  і  $R^{2a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH,  $N_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^2$  і  $R^{2a}$ , коли являють собою  $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ ;  $R^3$  вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN,  $N_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^3$ , коли являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ ; кожний з  $R^4$  і  $R^{4a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^4$  і  $R^{4a}$ , коли являють собою  $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ ;  $R^5$  вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH,  $NH_2$ ,  $N_3$ ,  $C_{1-6}$ -алкілу і  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, де зазначений  $R^5$ , коли являє собою  $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN,  $NR^9R^9$  і  $N_3$ ; кожний з  $R^6$  і  $R^{6a}$  незалежно вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH,  $C_{1-6}$ -алкілу,  $C_{2-6}$ -алкенілу,  $C_{2-6}$ -алкінілу і  $C_{1-6}$ -галогеналкілу, де зазначені  $R^6$  і  $R^{6a}$ , коли являють собою  $C_{1-6}$ -алкіл або  $C_{1-6}$ -галогеналкіл, заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і  $N_3$ ; кожний з  $R^7$  і  $R^{7a}$  являє собою H; кожний з  $R^8$  і  $R^{8a}$  являє собою H; кожний  $R^9$  незалежно вибирають із групи, що складається з H,  $C_2-C_3$ -алкілу,



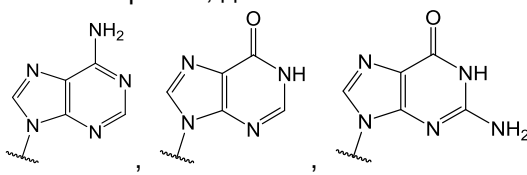
, де кожний  $R^9$ , коли являє собою  $C_2-C_3$ -алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O- $C_{1-20}$ -алкілу, -S-C(O) $C_{1-6}$ -алкілу і C(O)OC $C_{1-6}$ -алкілу; необов'язково  $R^3$  і  $R^{6a}$  з'єднані з утворенням -O- $C_{1-6}$ -алкілену, -O- $C_{2-6}$ -алкенілену і -O- $C_{2-6}$ -алкінілену таким чином, що там, де  $R^3$  і  $R^{6a}$  з'єднані з утворенням -O- $C_{1-6}$ -алкілену, -O- $C_{2-6}$ -алкенілену або -O- $C_{2-6}$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^3$ , або необов'язково  $R^4$  і  $R^5$  з'єднані  $C_{1-6}$ -алкіленом, -O- $C_{1-6}$ -алкіленом, -O- $C_{2-6}$ -алкеніленом або -O- $C_{2-6}$ -алкініленом таким чином, що там, де  $R^4$  і  $R^5$  з'єднані з утворенням -O- $C_{1-6}$ -алкілену, -O- $C_{2-6}$ -алкенілену або -O- $C_{2-6}$ -алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні  $R^5$ . У всіх прикладах цього аспекту всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення.

У дев'ятнадцятому аспекті другого варіанта здійснення сполука формули (I') являє собою сполуку формули (I'a):

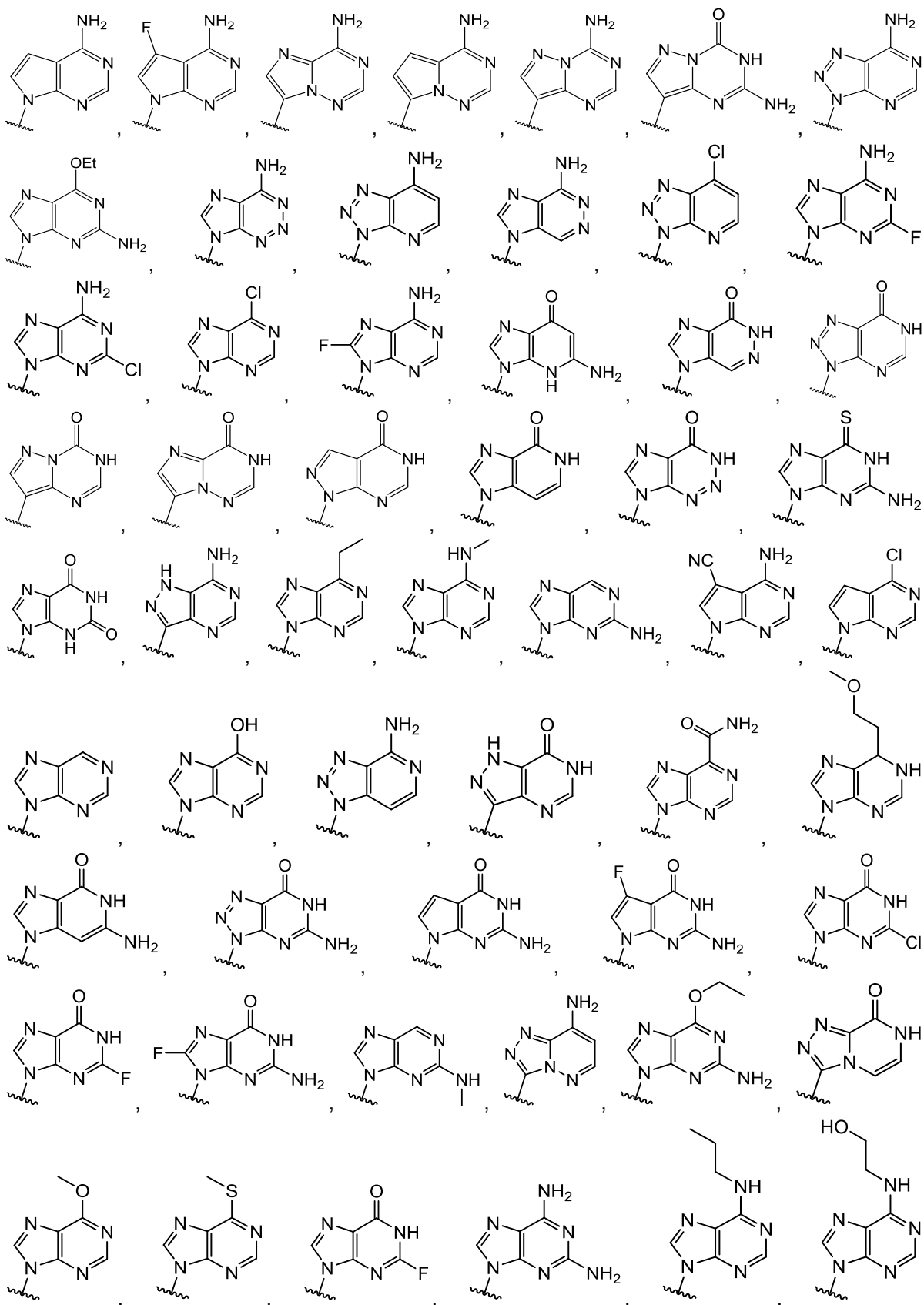


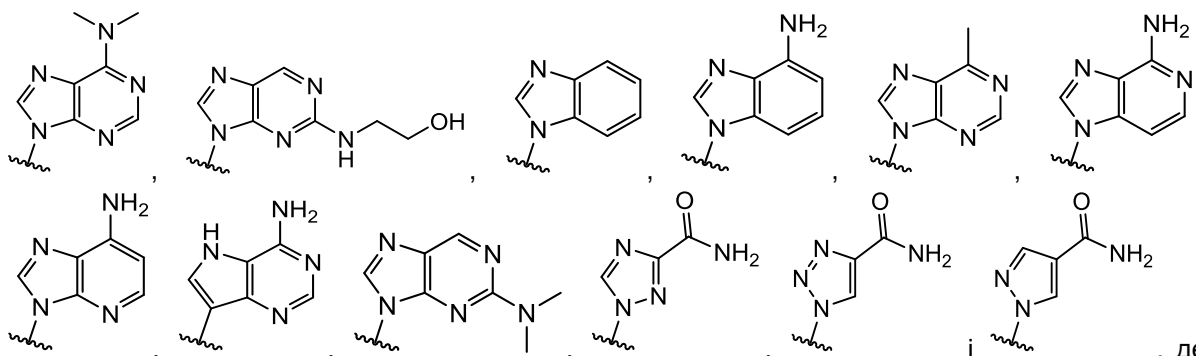
або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з  $Base^1$  і  $Base^2$

незалежно вибирають із групи, що складається з



5

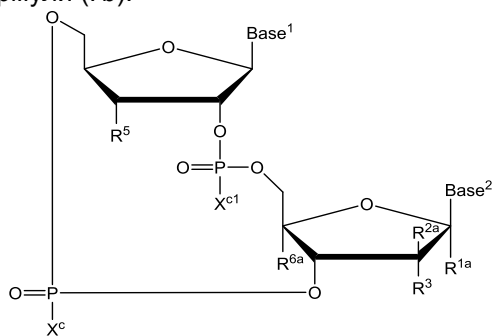




кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; обидва R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> не вибирають із групи, що складається з: OH, R<sup>5</sup>, що являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, заміщений OH, або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл, заміщений OH; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із

групи, що складається з H, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкілу, де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу. У всіх прикладах цього аспекту всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення.

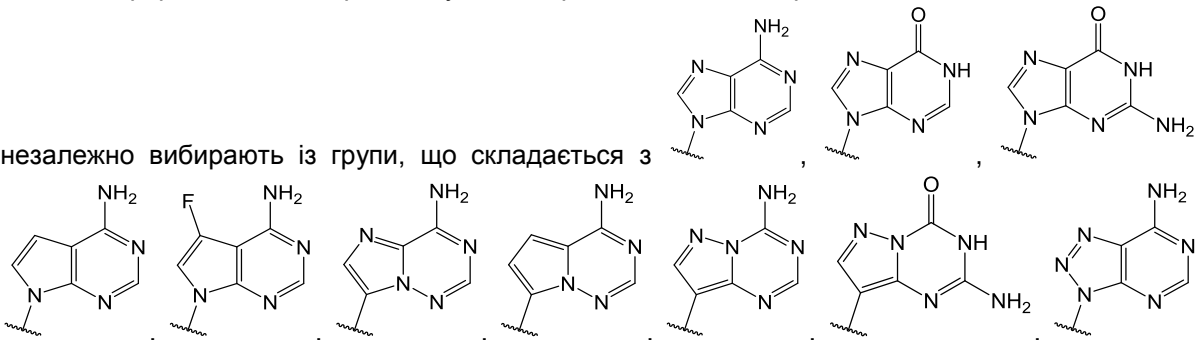
У двадцятому аспекті другого варіанта здійснення сполука формули (I') являє собою сполуку формули (I'b):



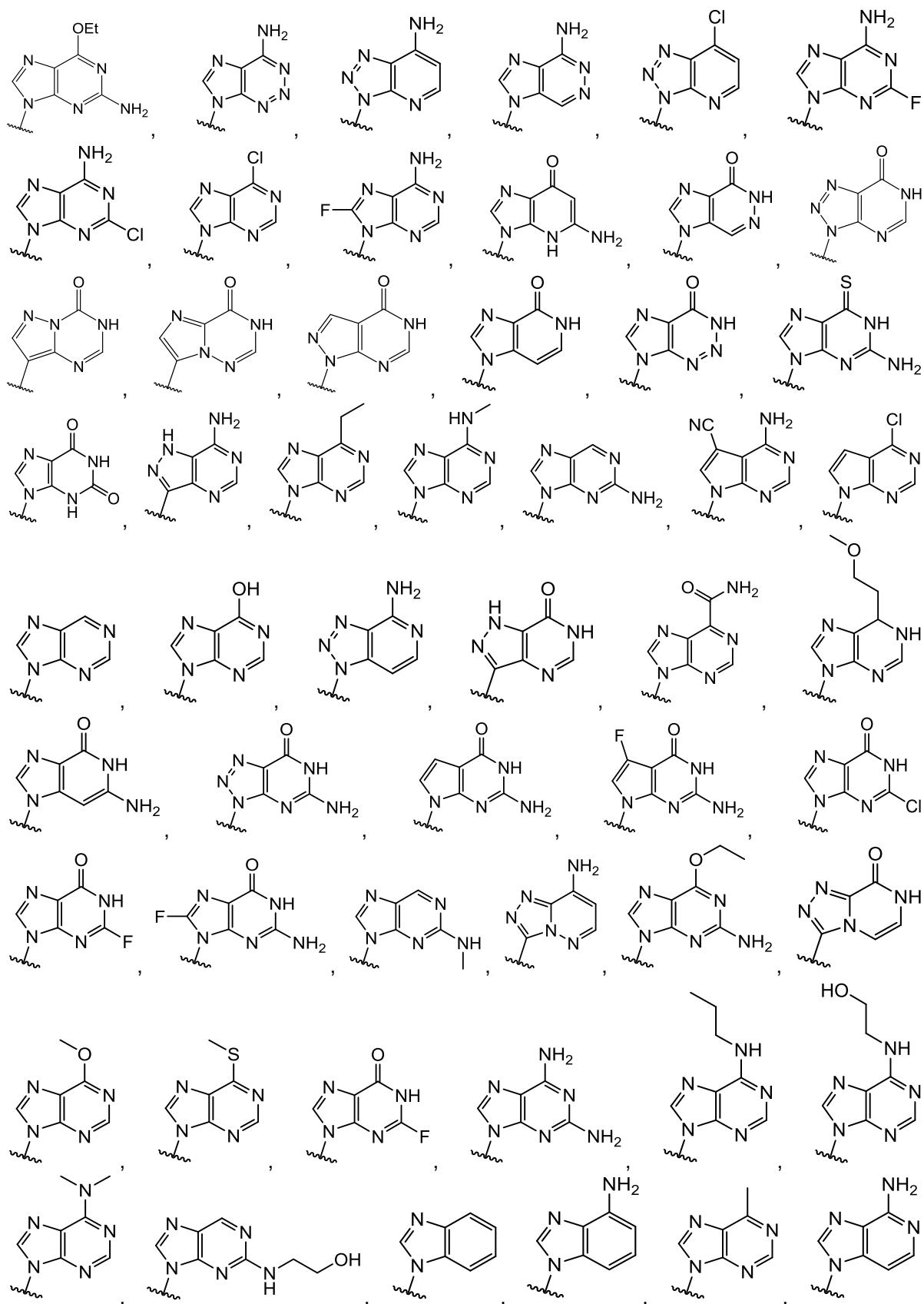
(I'b)

або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

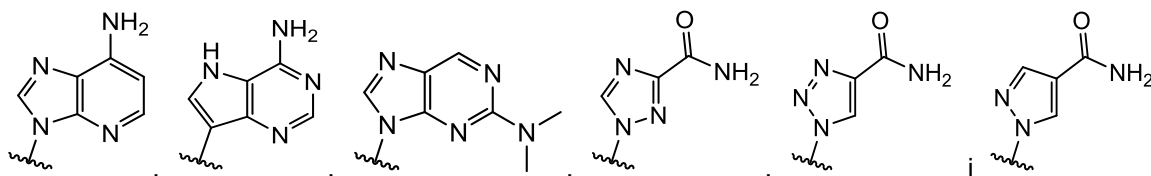
незалежно вибирають із групи, що складається з



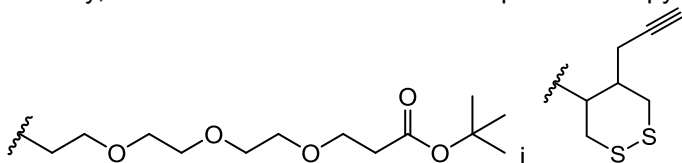
5





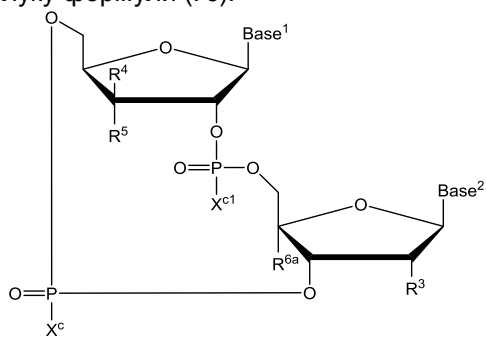


кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>1a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу, C<sub>2-6</sub>-алкінілу, C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2-6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1-6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілу, де зазначений R<sup>1a</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл, C<sub>2-6</sub>-алкеніл, C<sub>2-6</sub>-алкініл, C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкеніл, C<sub>2-6</sub>-галогеналкініл, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіл, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніл і -O-C<sub>2-6</sub>-алкініл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I, OH, CN і N<sub>3</sub>; R<sup>2a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>2a</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; обидва R<sup>3</sup> і R<sup>5</sup> не вибирають із групи, що складається з OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, заміщеного OH, і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, заміщеного OH; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, C<sub>1-6</sub>-алкілу, C<sub>2-6</sub>-алкенілу і C<sub>2-6</sub>-алкінілу; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2-3</sub>-алкілу,



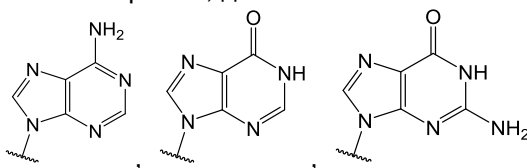
алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1-20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1-6</sub>-алкілу; і необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1-6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілену і -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1-6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення.

У двадцять першому аспекті другого варіанта здійснення сполука формули (I') являє собою сполуку формули (I'c):



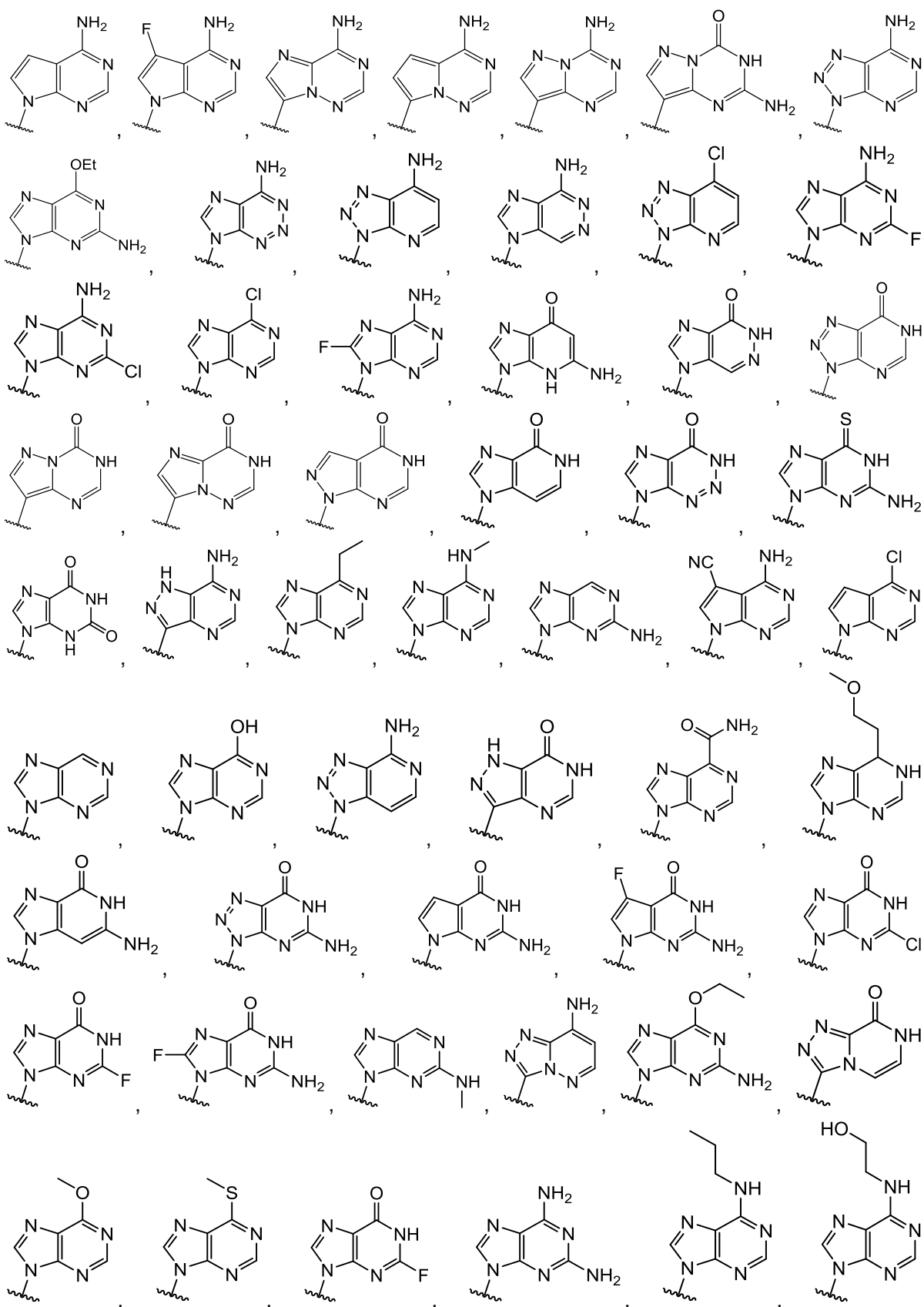
(I'c)

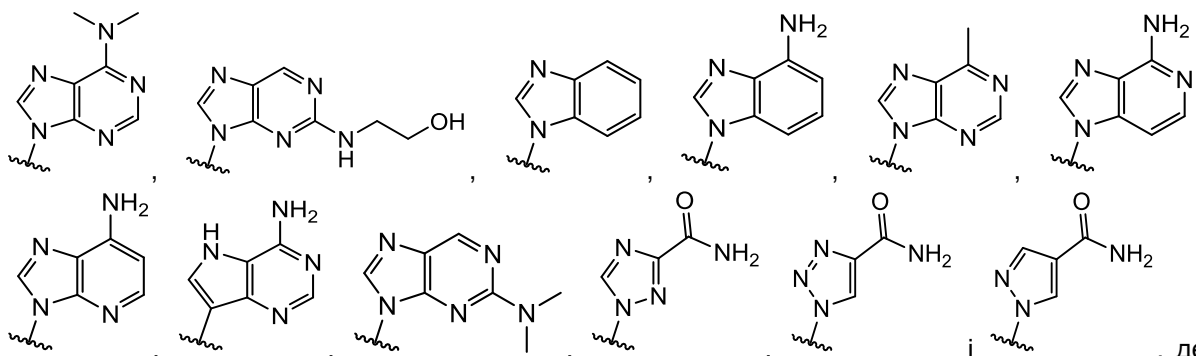
або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>



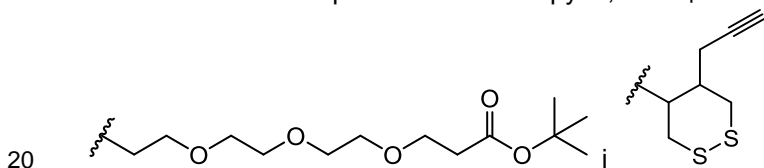
незалежно вибирають із групи, що складається з

5





кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> може бути незалежно заміщений 0-3 замісниками R<sup>10</sup>, де кожний R<sup>10</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з F, Cl, I, Br, OH, SH, NH<sub>2</sub>, C<sub>1-3</sub>-алкілу, C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу, O(C<sub>1-3</sub>-алкілу), O(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), S(C<sub>1-3</sub>-алкілу), S(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), NH(C<sub>1-3</sub>-алкілу), NH(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу), N(C<sub>1-3</sub>-алкілу)<sub>2</sub> і N(C<sub>3-6</sub>-циклоалкілу)<sub>2</sub>; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup> і NR<sup>9</sup>R<sup>9</sup>; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>3</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>4</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>4</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>5</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1-6</sub>-алкілу і C<sub>1-6</sub>-галогеналкілу, де зазначений R<sup>6a</sup>, коли являє собою C<sub>1-6</sub>-алкіл або C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл, заміщений 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>2-3</sub>-алкілу,



де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>2-3</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1-C20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1-6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1-6</sub>-алкілу; і необов'язково R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані C<sub>1-6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>1-6</sub>-алкіленом, -O-C<sub>2-6</sub>-алкеніленом або -O-C<sub>2-6</sub>-алкініленом таким чином, що там, де R<sup>4</sup> і R<sup>5</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1-6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2-6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2-6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>5</sup>. У цьому аспекті всі інші групи є такими, як презентовано в загальній формулі (I') наведеного вище другого варіанта здійснення.

Двадцять другий аспект другого варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I'), яка наведена вище у другому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять першому аспектах, або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки; і (b) фармацевтично прийнятний носій.

Двадцять третій аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I'), яка наведена вище у другому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять першому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

Двадцять четвертий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять другим аспектом.

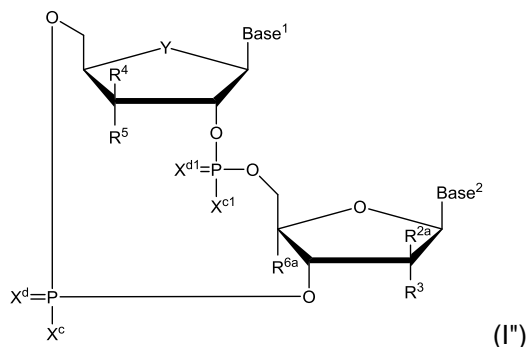
Двадцять п'ятий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування у суб'єкта STING-залежного продукування інтерферону типу I, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I'), яка наведена вище у другому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять першому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

Двадцять шостий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування у суб'єкта STING-залежного продукування інтерферону типу I, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять другим аспектом.

5 Двадцять сьомий аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування у суб'єкта STING-залежного продукування цитокінів, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно з будь-якою сполукою загальної формули (I'), яка наведена вище у другому варіанті здійснення або описана вище в першому-двадцять першому аспектах, або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

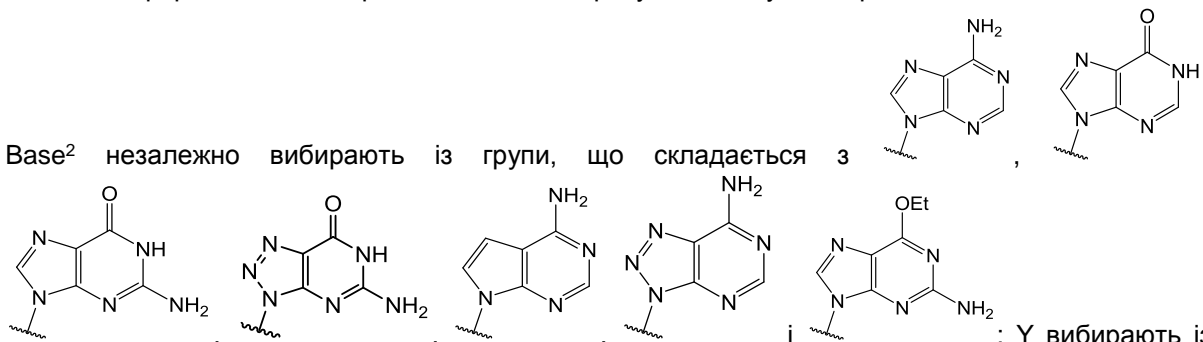
10 Тридцять третій аспект другого варіанта здійснення стосується способів індукування у суб'єкта STING-залежного продукування цитокінів, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище двадцять другим аспектом.

15 Третій варіант здійснення стосується циклічних динуклеотидних сполук загальної формули (I''):

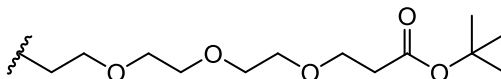
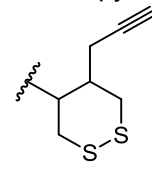


або їх фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків, де кожний з Base<sup>1</sup> і

Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з



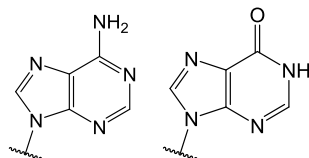
20 групи, що складається з -O- і -S-; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup> і SR<sup>9</sup>; кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; R<sup>2a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>4</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що

35 складається з H, C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу,  і , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 0-3 замісниками,

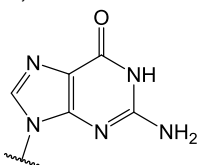
незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу; і необов'язково R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у

5 положенні R<sup>3</sup>.

У конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою OH або SH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою

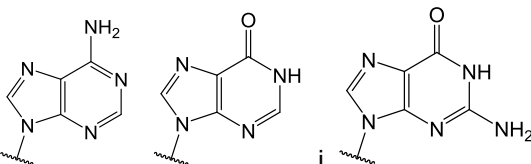


10 H, і кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із групи, що складається з



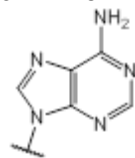
, обидва R<sup>5</sup> і R<sup>3</sup> не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. Іншими словами, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою OH або SH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup>

15 і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і R<sup>8a</sup> являє собою H, кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із групи,

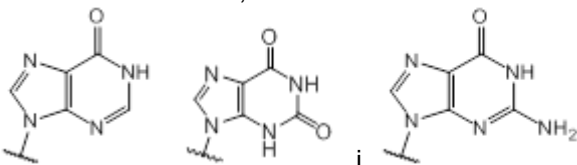


що складається з , і , будь-який тільки один з R<sup>5</sup> і R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F і OH, або ні R<sup>5</sup>, ні R<sup>3</sup> не вибирають із групи, що складається з H, F і OH. В інших конкретних варіантах цього аспекту, коли кожний з Y і Y<sup>a</sup> являє собою O, кожний з X<sup>a</sup> і X<sup>a1</sup> являє собою O, кожний з X<sup>b</sup> і X<sup>b1</sup> являє собою O, і кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup>

20 являє собою OH, кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> являє собою O або S, кожний з R<sup>1</sup> і R<sup>1a</sup> являє собою H, R<sup>2</sup> являє собою H, кожний з R<sup>6</sup> і R<sup>6a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>7</sup> і R<sup>7a</sup> являє собою H, кожний з R<sup>8</sup> і

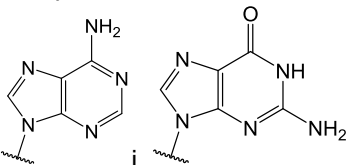


R<sup>8a</sup> являє собою H, і кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> вибирають із групи, що складається з



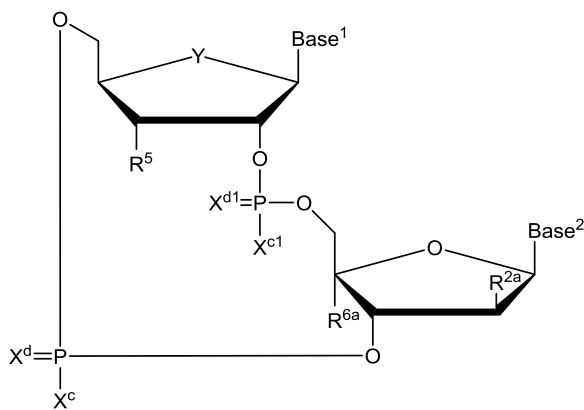
25 , обидва R<sup>5</sup> і R<sup>3</sup> не вибирають із групи, що складається з H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, де зазначені C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкеніл і C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкініл заміщені 0-3 замісниками, вибраними із групи, що складається з F, Cl, Br, I і OH.

В інших конкретних аспектах цього варіанта здійснення, коли кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>



вибирають із групи, що складається з , і R<sup>2a</sup> являє собою F, і R<sup>5</sup> являє собою F, щонайменше один з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> являє собою SR<sup>9</sup>.

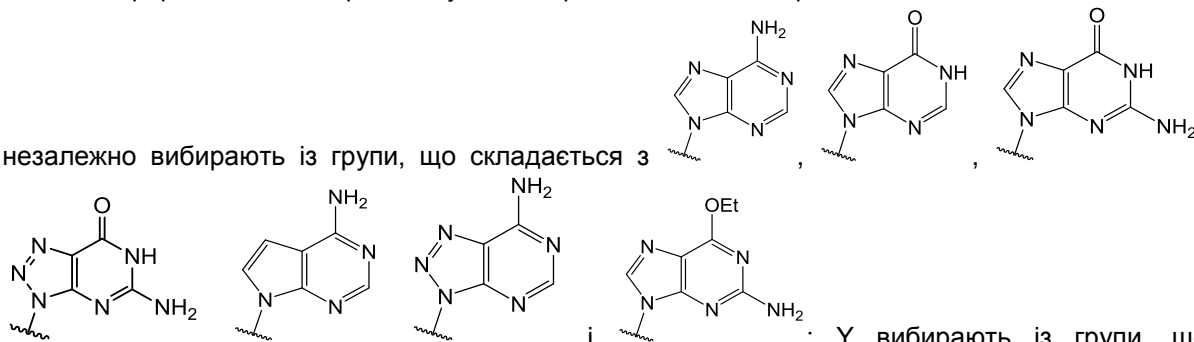
30 У першому аспекті третього варіанта здійснення сполука формули (I'') являє собою сполуку формули (I'a):



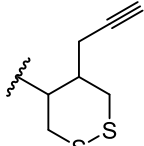
(I'a)

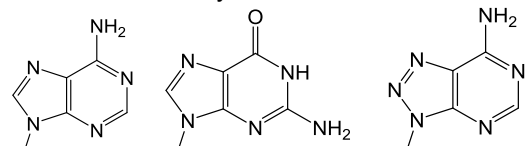
або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

незалежно вибирають із групи, що складається з



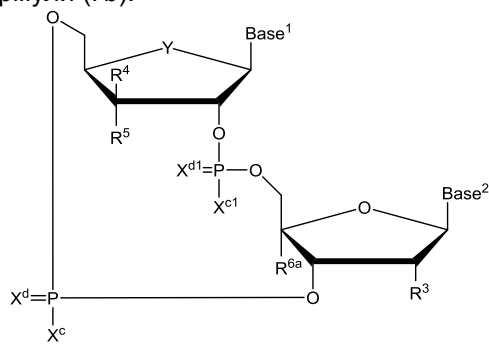
- 5 складається з -O- і -S-; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup> і SR<sup>9</sup>; кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; R<sup>2a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; і кожний R<sup>9</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з H, C<sub>1</sub>-

- 15 C<sub>20</sub>-алкілу і , де кожний R<sup>9</sup>, коли являє собою C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкіл, необов'язково заміщений 0-3 замісниками, незалежно вибраними із групи, що складається з OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>-алкілу, -S-C(O)C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу і C(O)OC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу. У прикладах цього аспекту кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

- 20 незалежно вибирають із групи, що складається з ; Y вибирають із групи, що складається з -O- і -S-; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup> і SR<sup>9</sup>; кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; R<sup>2a</sup> являє собою F; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; і кожний R<sup>9</sup> незалежно являє собою H.

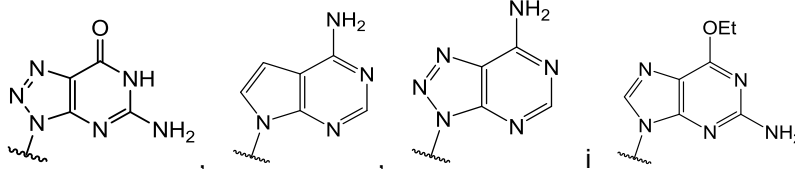
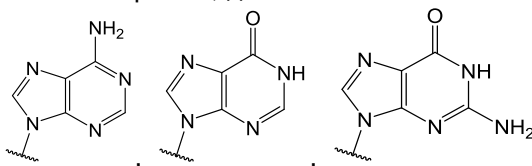
- 30 У другому аспекті третього варіанта здійснення сполука формули (I'') являє собою сполуку, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>.

У третьому аспекті третього варіанта здійснення сполука формули (I'') являє собою сполуку формули (I'b):

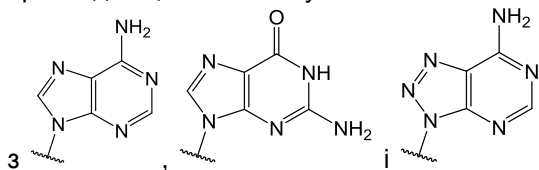


або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, де кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup>

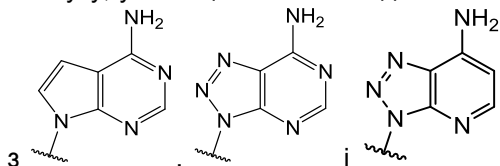
5 незалежно вибирають із групи, що складається з



3 складається з -O- і -S-; кожний з X<sup>c</sup> і X<sup>c1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з OR<sup>9</sup> і SR<sup>9</sup>; кожний з X<sup>d</sup> і X<sup>d1</sup> незалежно вибирають із групи, що складається з O і S; R<sup>3</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>4</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>5</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, NH<sub>2</sub>, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; R<sup>6a</sup> вибирають із групи, що складається з H, F, Cl, Br, I, OH, CN, N<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкенілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкінілу, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілу, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілу і -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілу; кожний R<sup>9</sup> незалежно являє собою H; і R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену таким чином, що там, де R<sup>3</sup> і R<sup>6a</sup> з'єднані з утворенням -O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкілену, -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенілену або -O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкінілену, зазначений O приєднаний у положенні R<sup>3</sup>. У прикладах цього аспекту кожний з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається



25 У четвертому аспекті третього варіанта здійснення сполука формули (I'') являє собою сполуку, у якій щонайменше один з Base<sup>1</sup> і Base<sup>2</sup> незалежно вибирають із групи, що складається



30 П'ятий аспект третього варіанта здійснення стосується фармацевтичної композиції, яка містить (а) сполуку згідно з будь-якою однією сполукою загальної формули (I'') третього варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки; і (б) фармацевтично прийнятний носій.

Шостий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукції імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки

згідно із загальною формулою (I'') наведеного вище третього варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

Сьомий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування імунної відповіді у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище п'ятим аспектом.

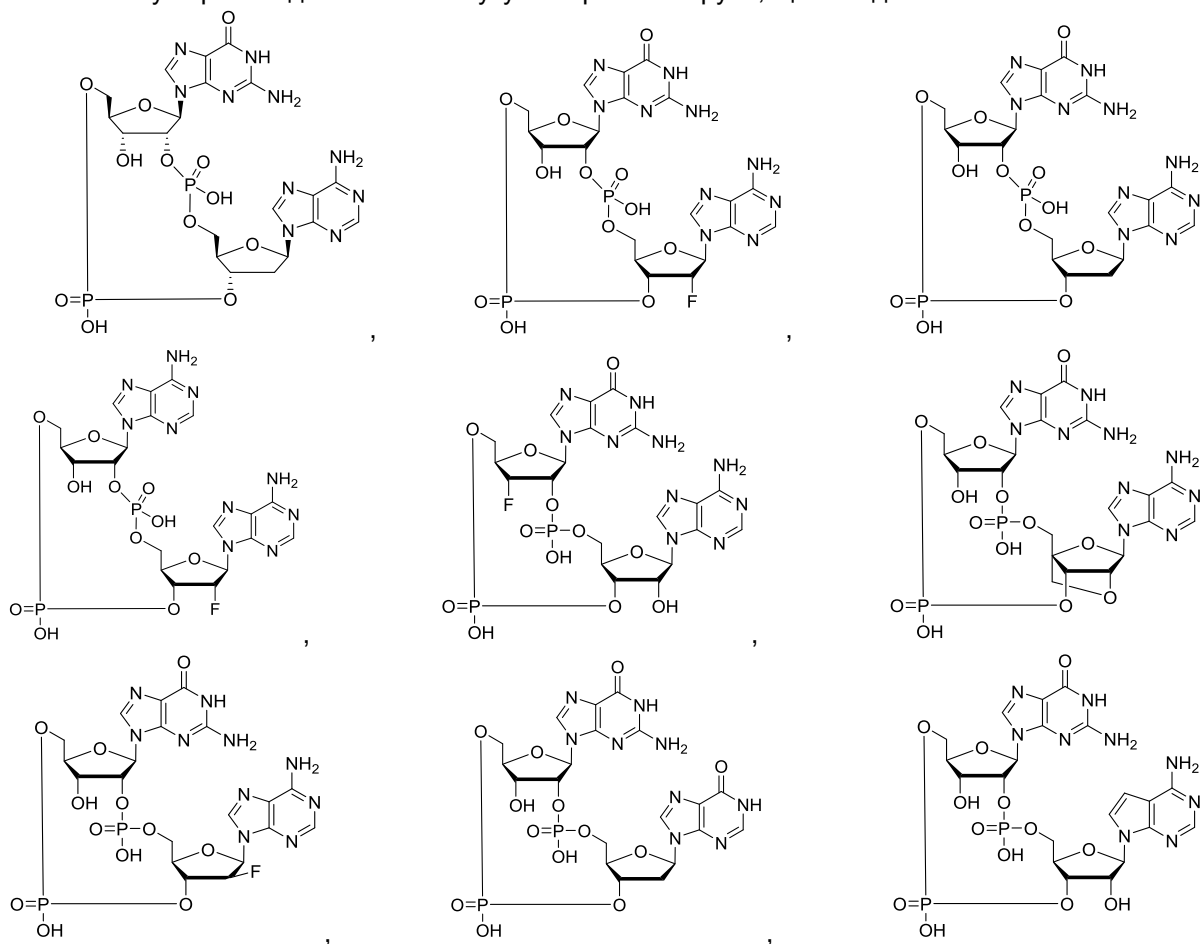
Восьмий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із загальною формулою (I'') наведеного вище третього варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

Дев'ятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у суб'єкта, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище п'ятим аспектом.

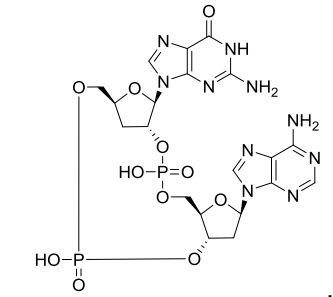
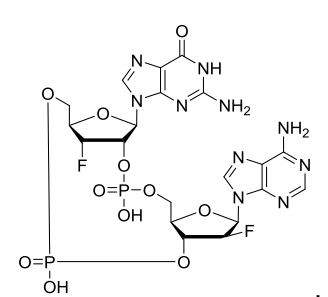
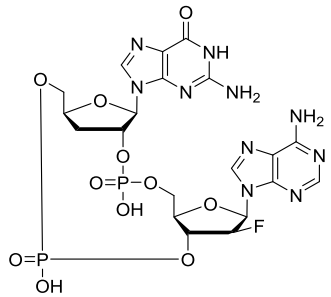
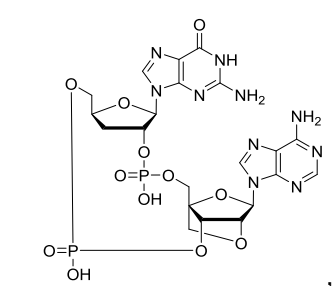
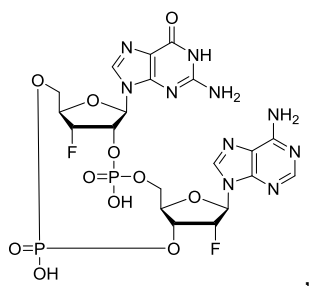
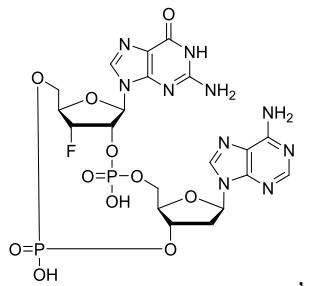
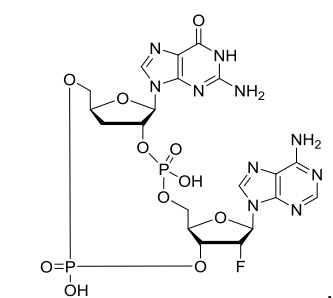
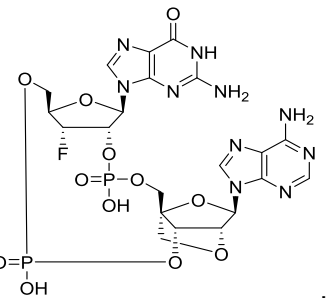
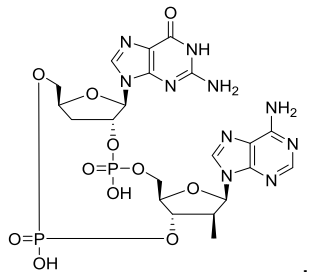
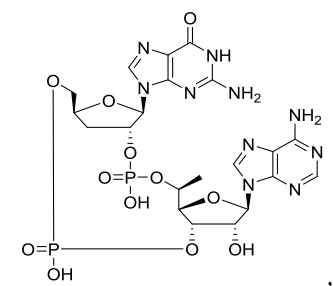
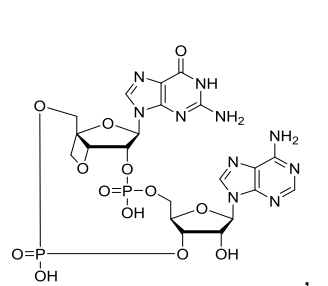
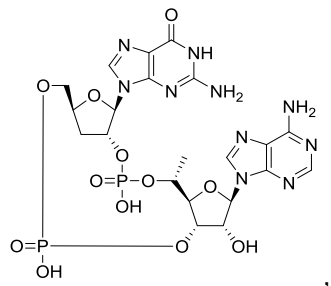
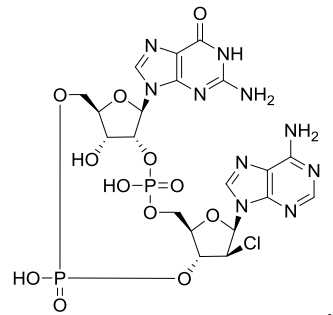
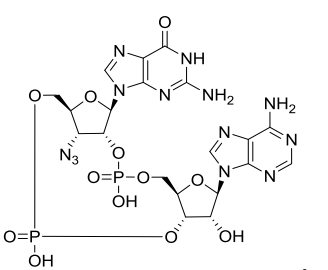
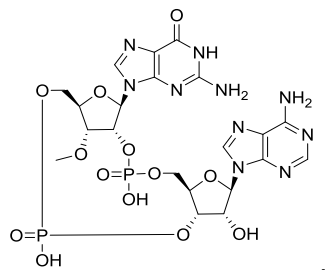
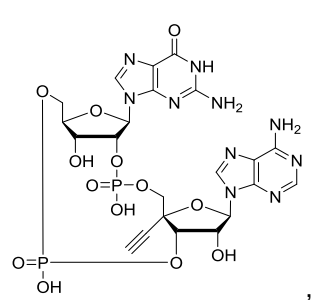
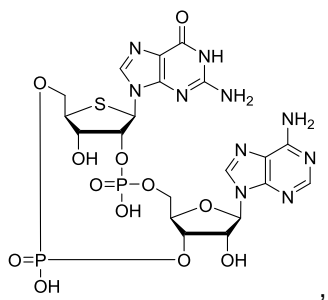
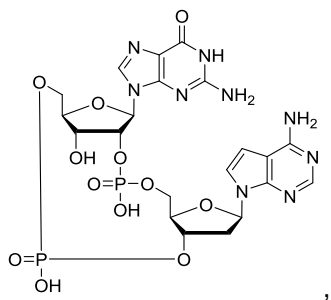
Дев'ятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування цитокінів, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки згідно із загальною формулою (I'') наведеного вище третього варіанта здійснення або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків.

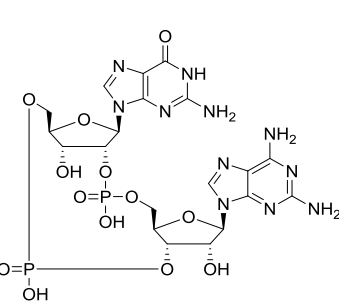
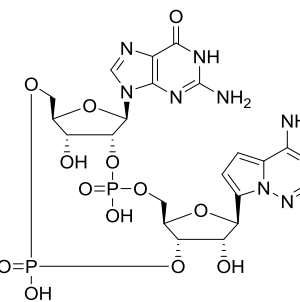
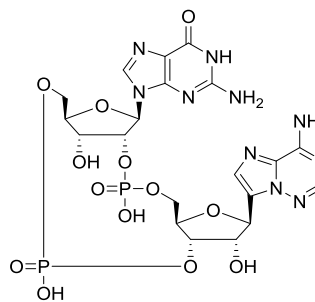
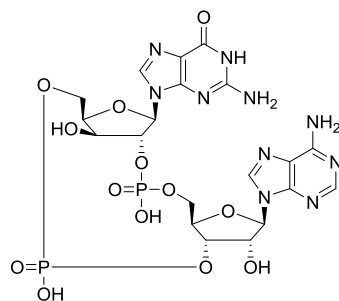
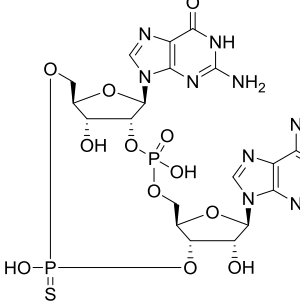
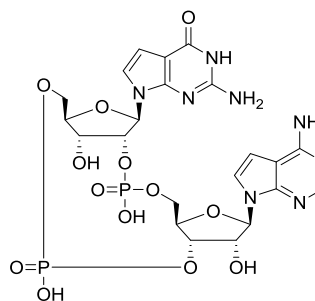
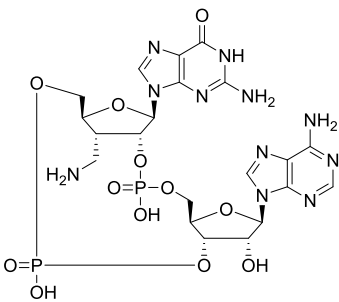
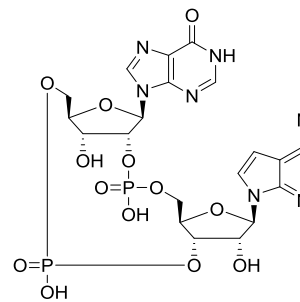
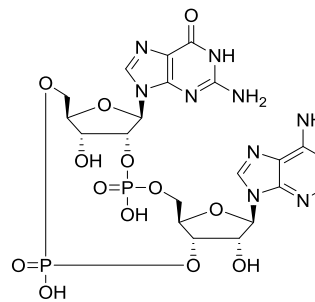
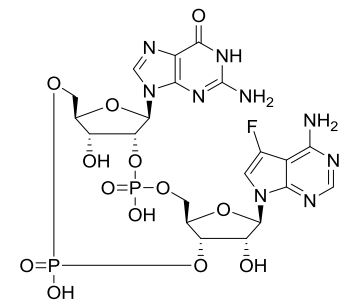
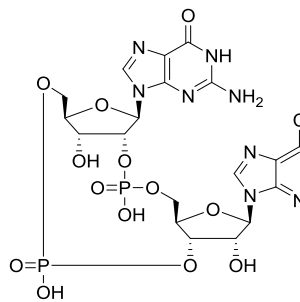
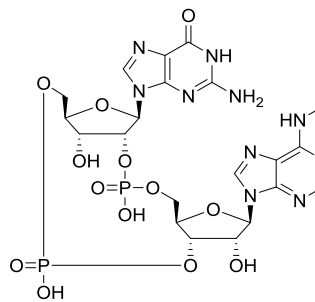
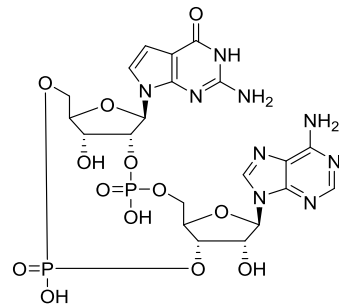
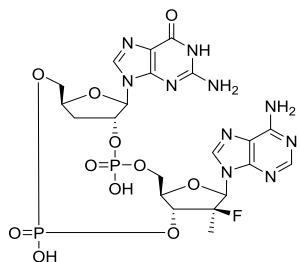
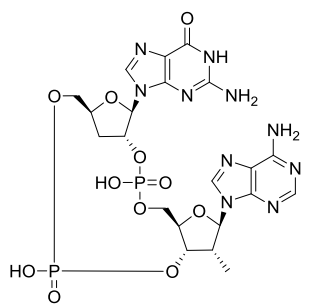
Одинадцятий аспект третього варіанта здійснення стосується способів індукування STING-залежного продукування цитокінів, які включають введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості композиції згідно з описаним вище п'ятим аспектом.

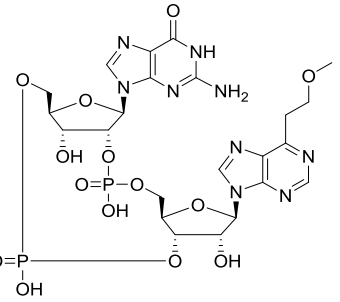
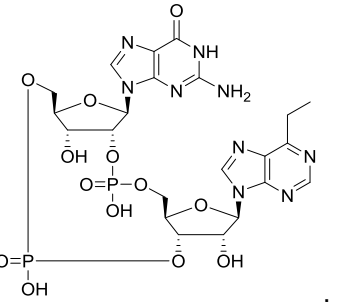
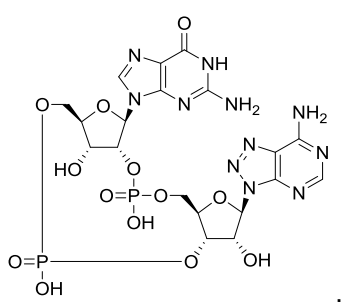
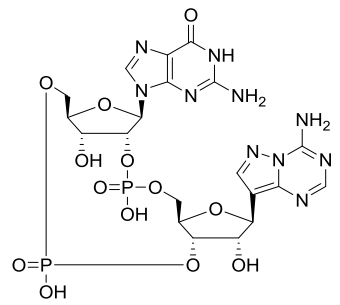
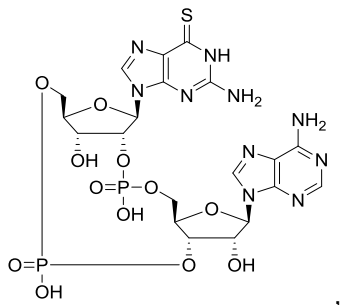
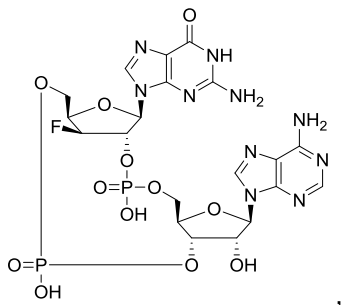
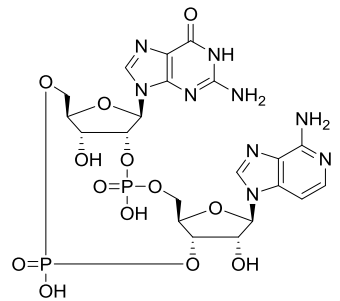
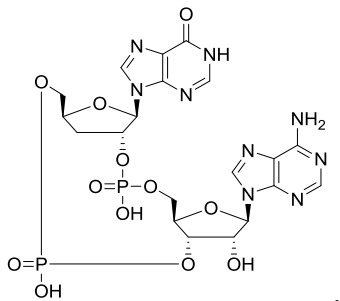
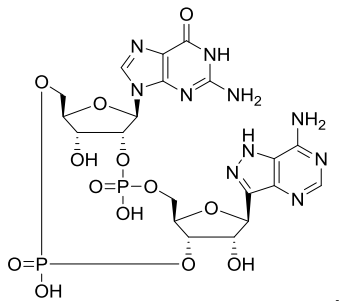
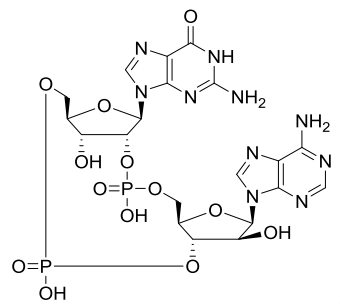
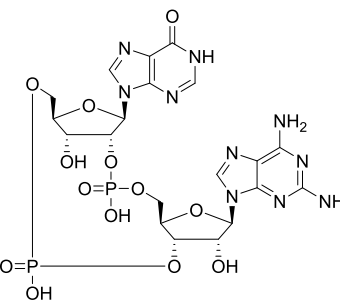
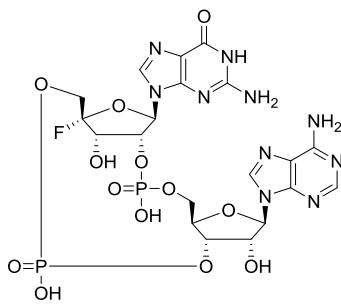
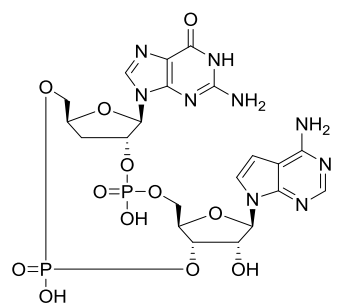
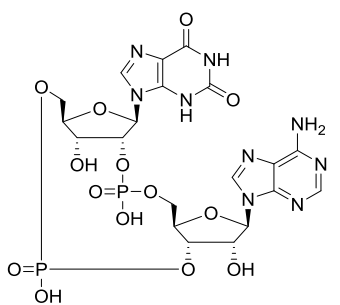
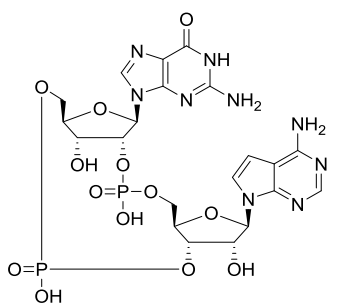
В іншому варіанті здійснення сполуку вибирають із групи, що складається з:



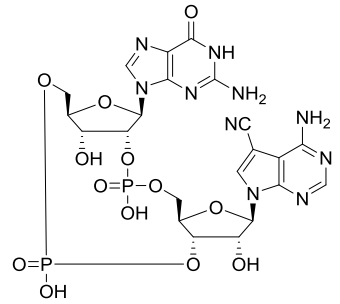
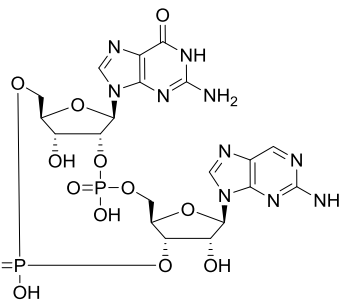
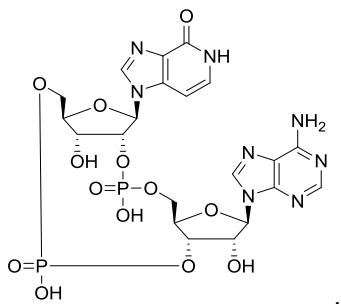


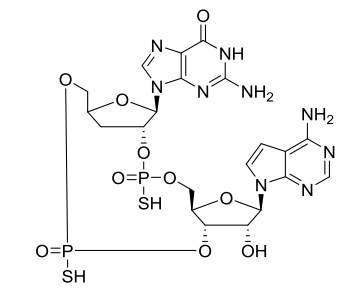
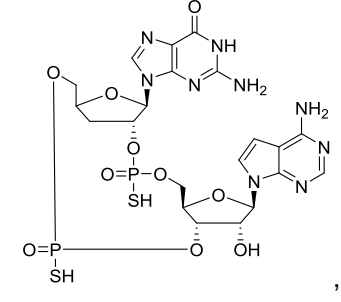
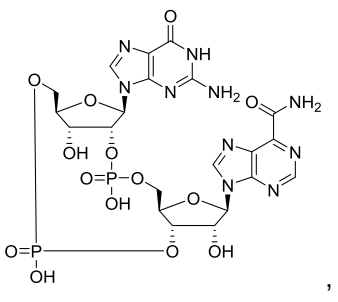
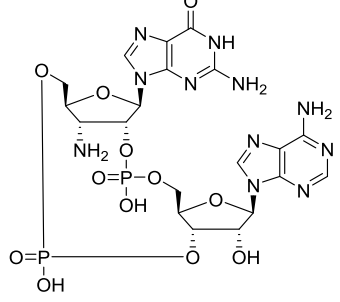
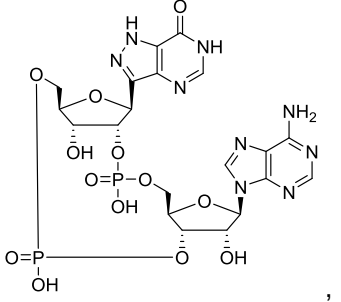
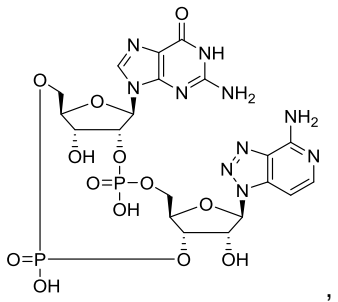
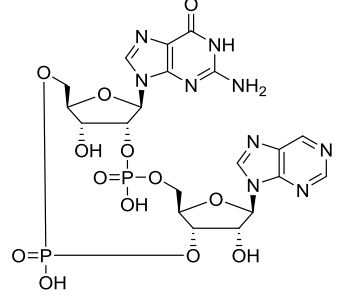
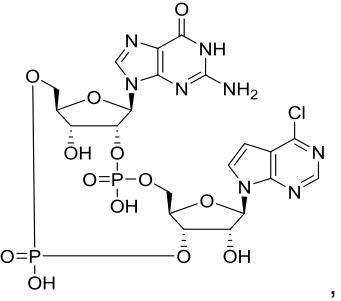
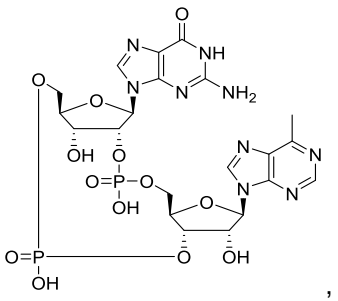
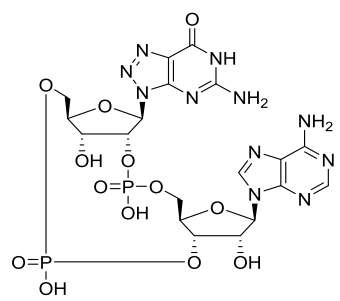
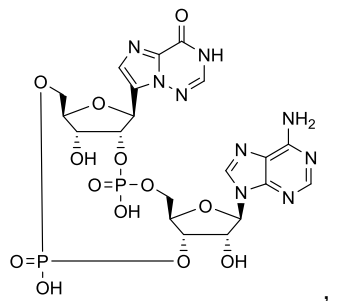
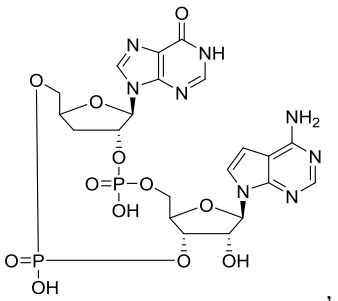
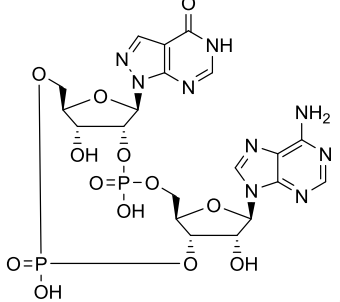
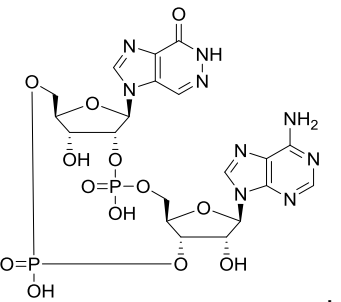
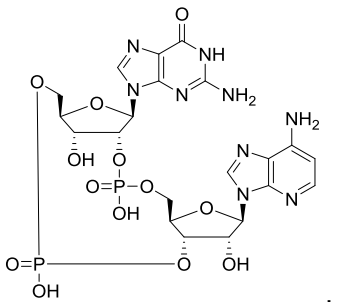
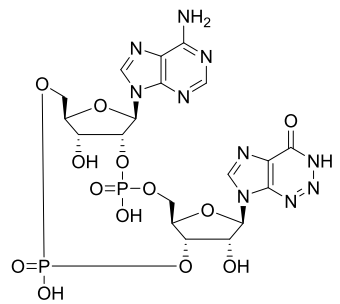
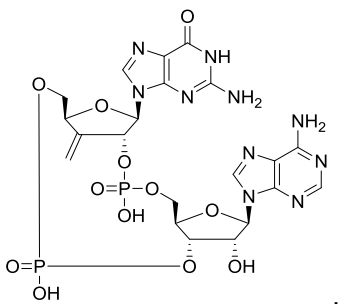
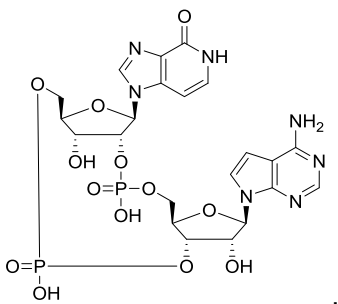


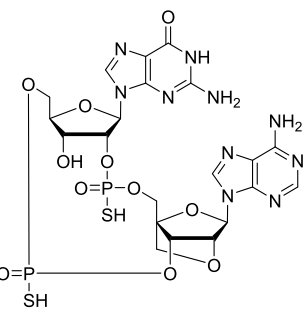
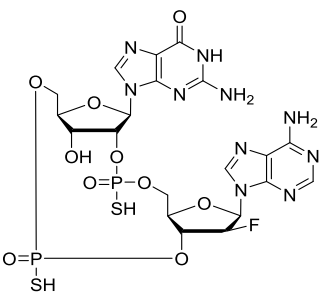
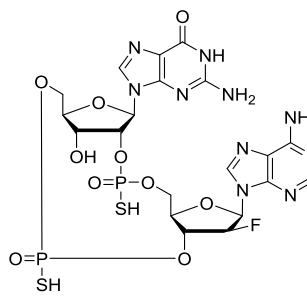
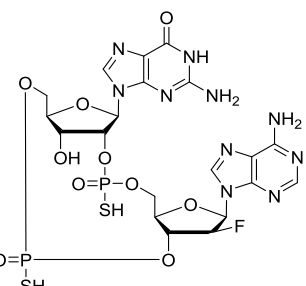
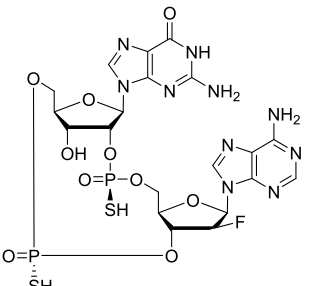
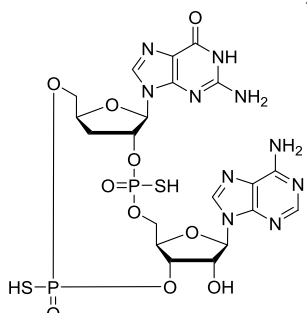
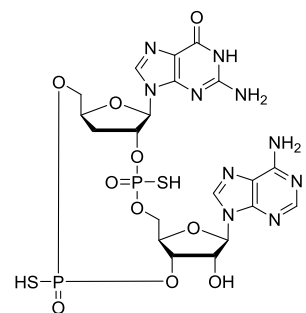
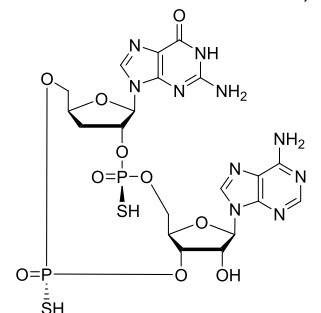
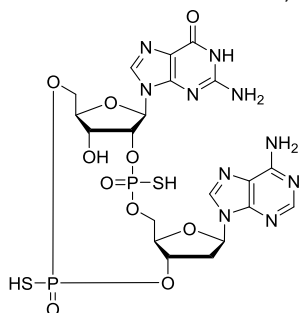
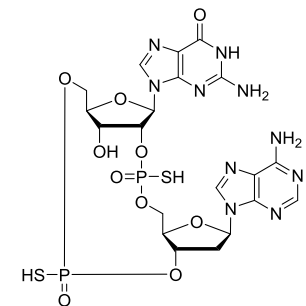
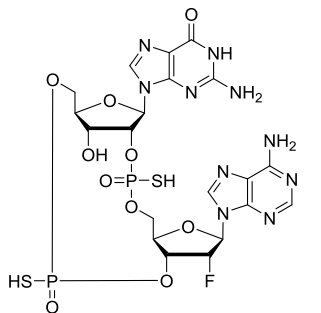
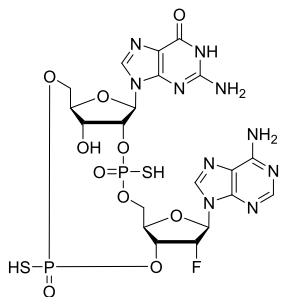
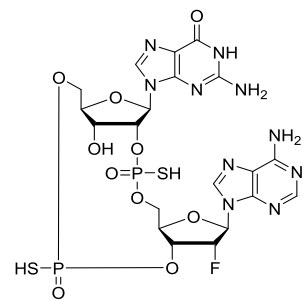
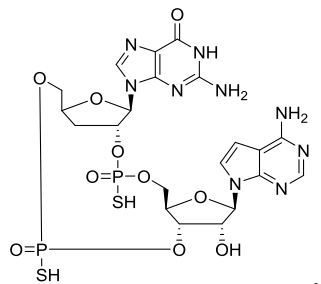
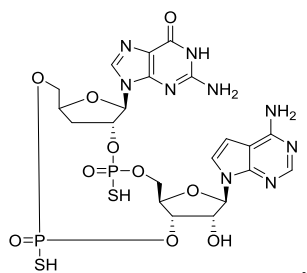


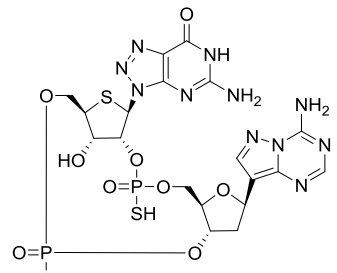
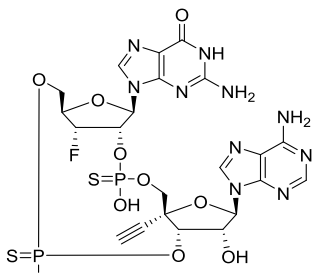
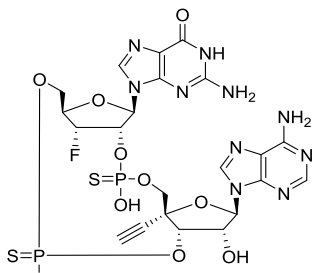
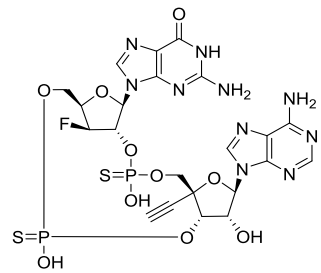
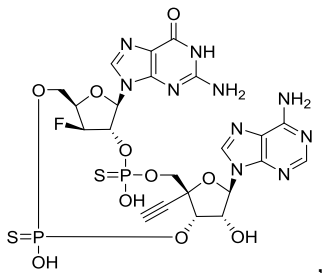
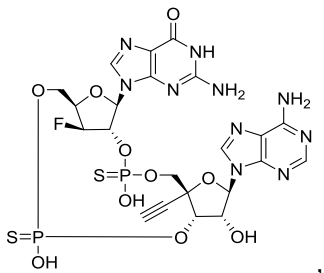
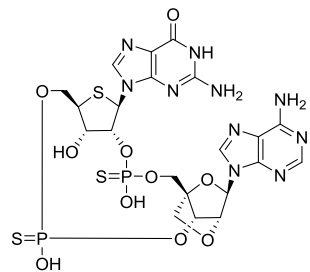
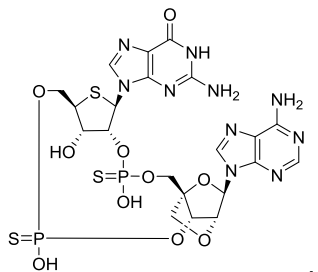
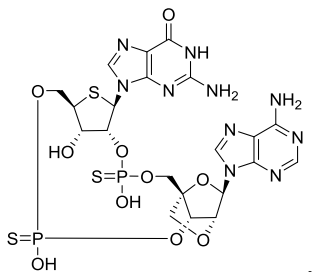
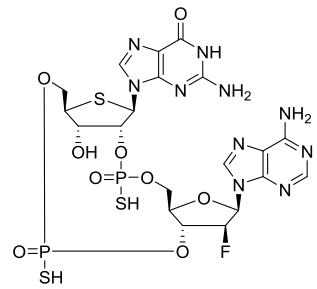
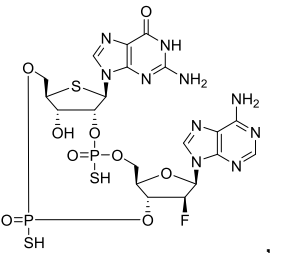
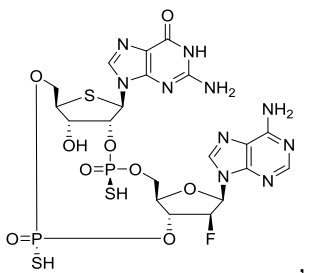
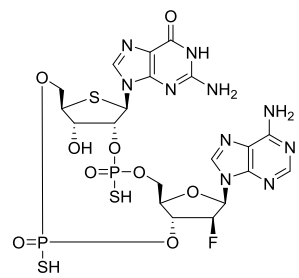
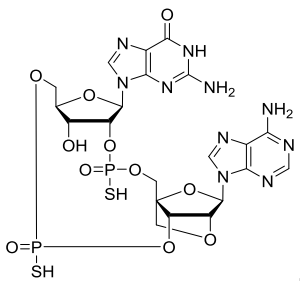
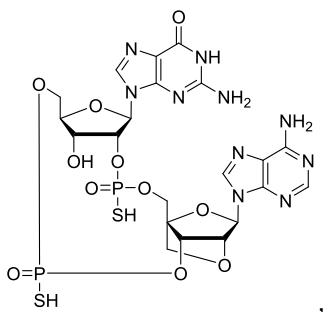


5

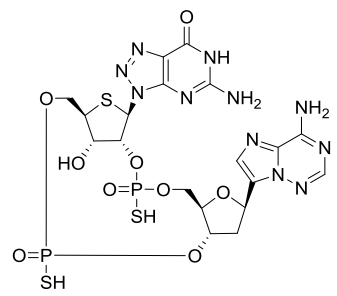
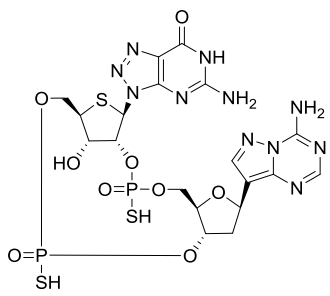
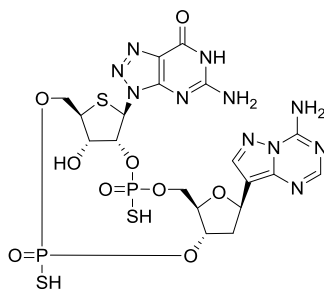


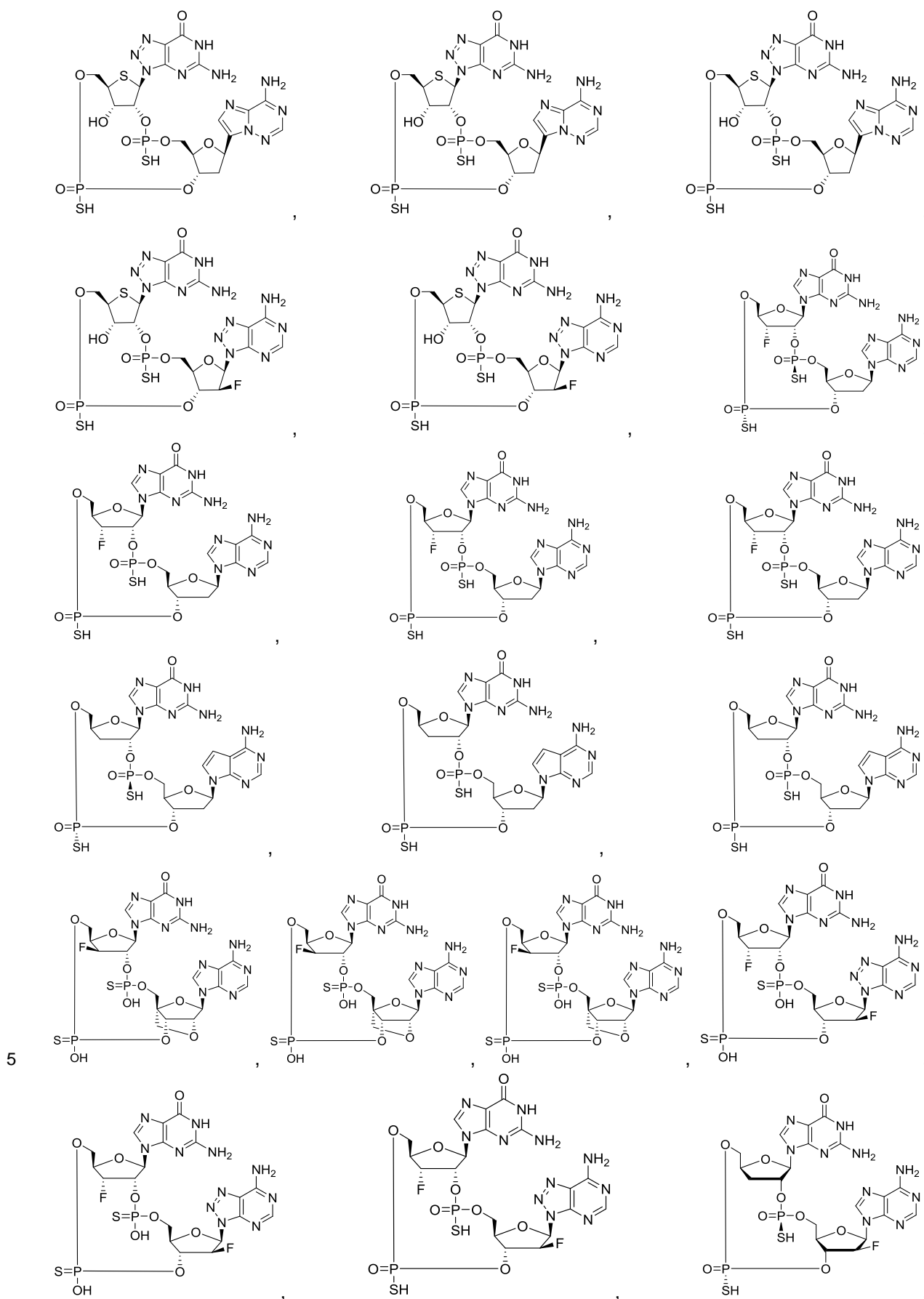


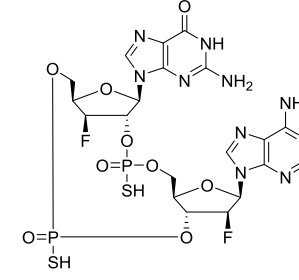
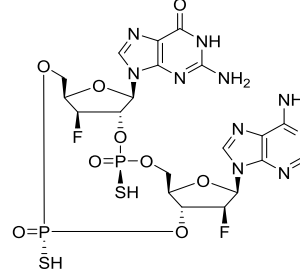
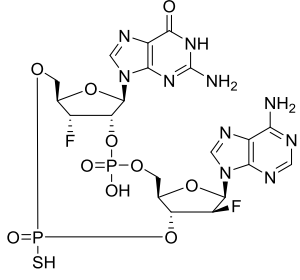
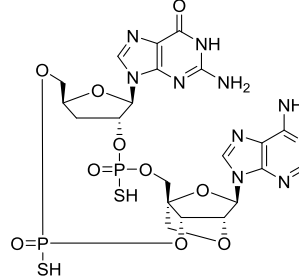
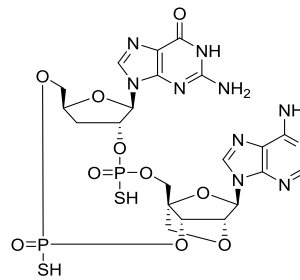
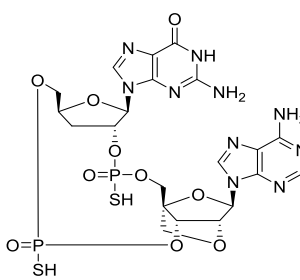
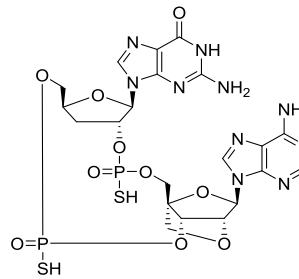
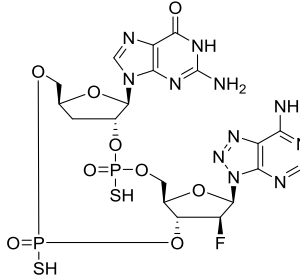
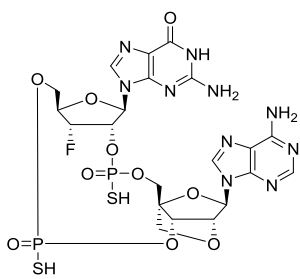
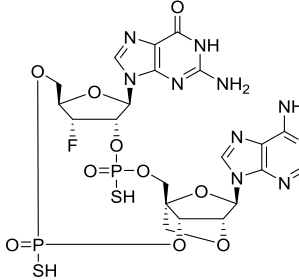
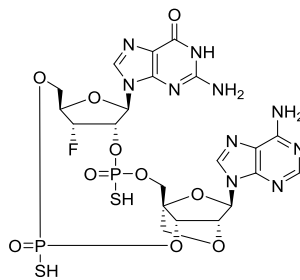
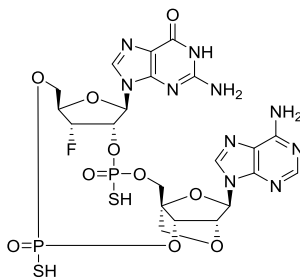
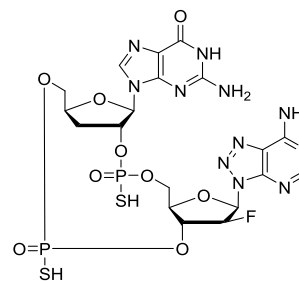
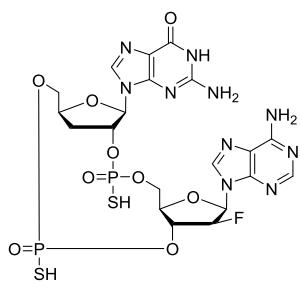
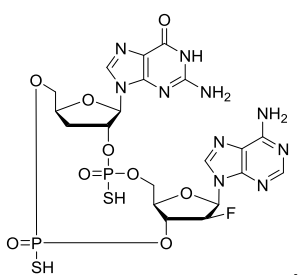




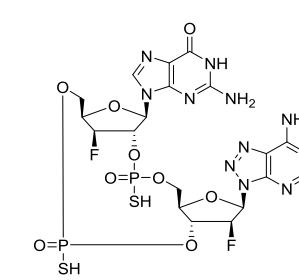
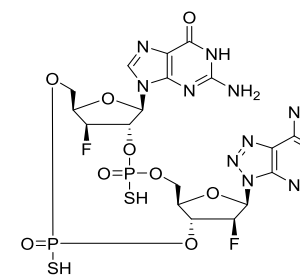
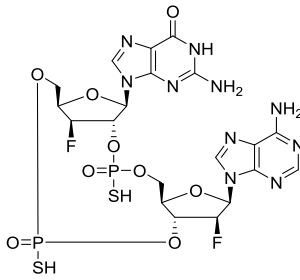
5



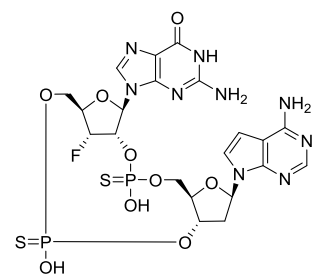
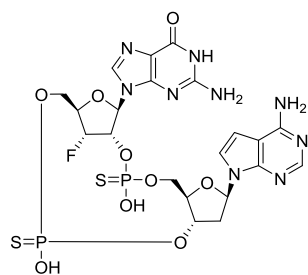
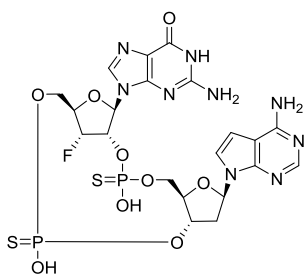
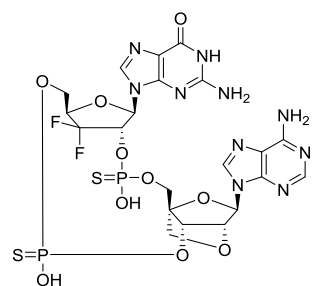
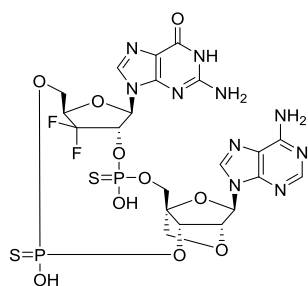
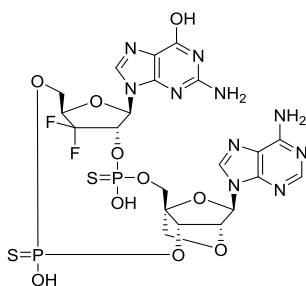
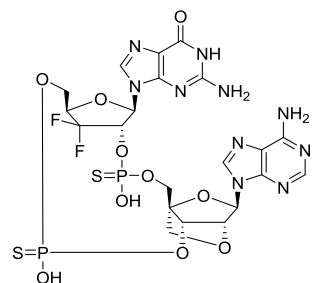
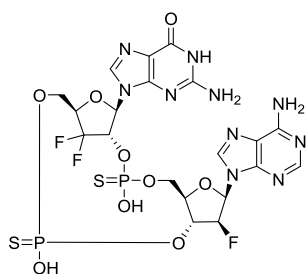
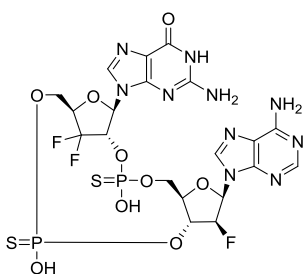
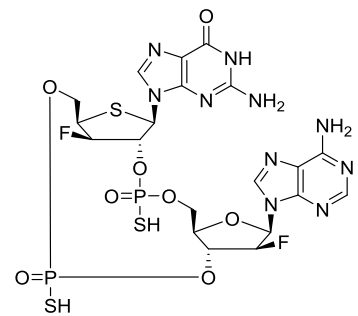
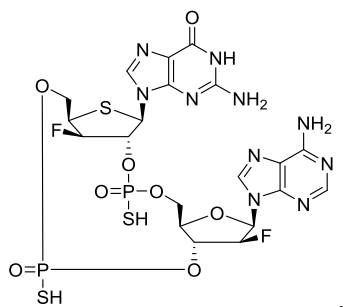
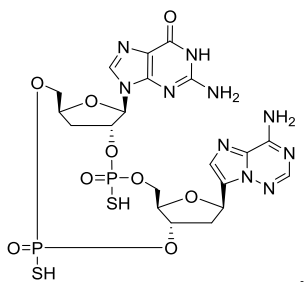
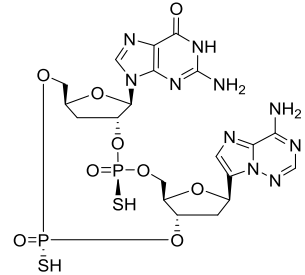
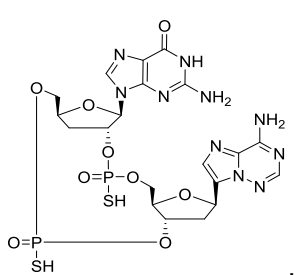
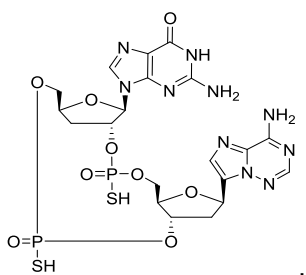




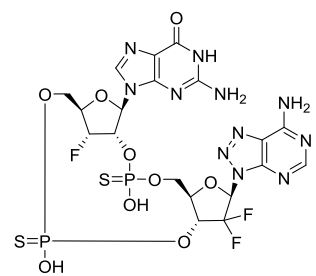
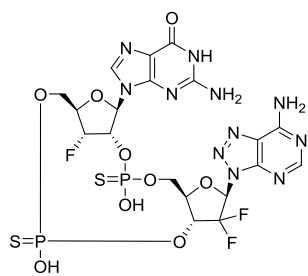
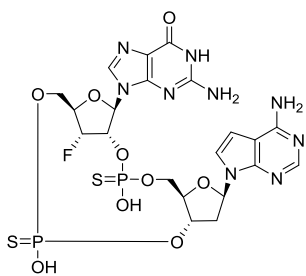
5

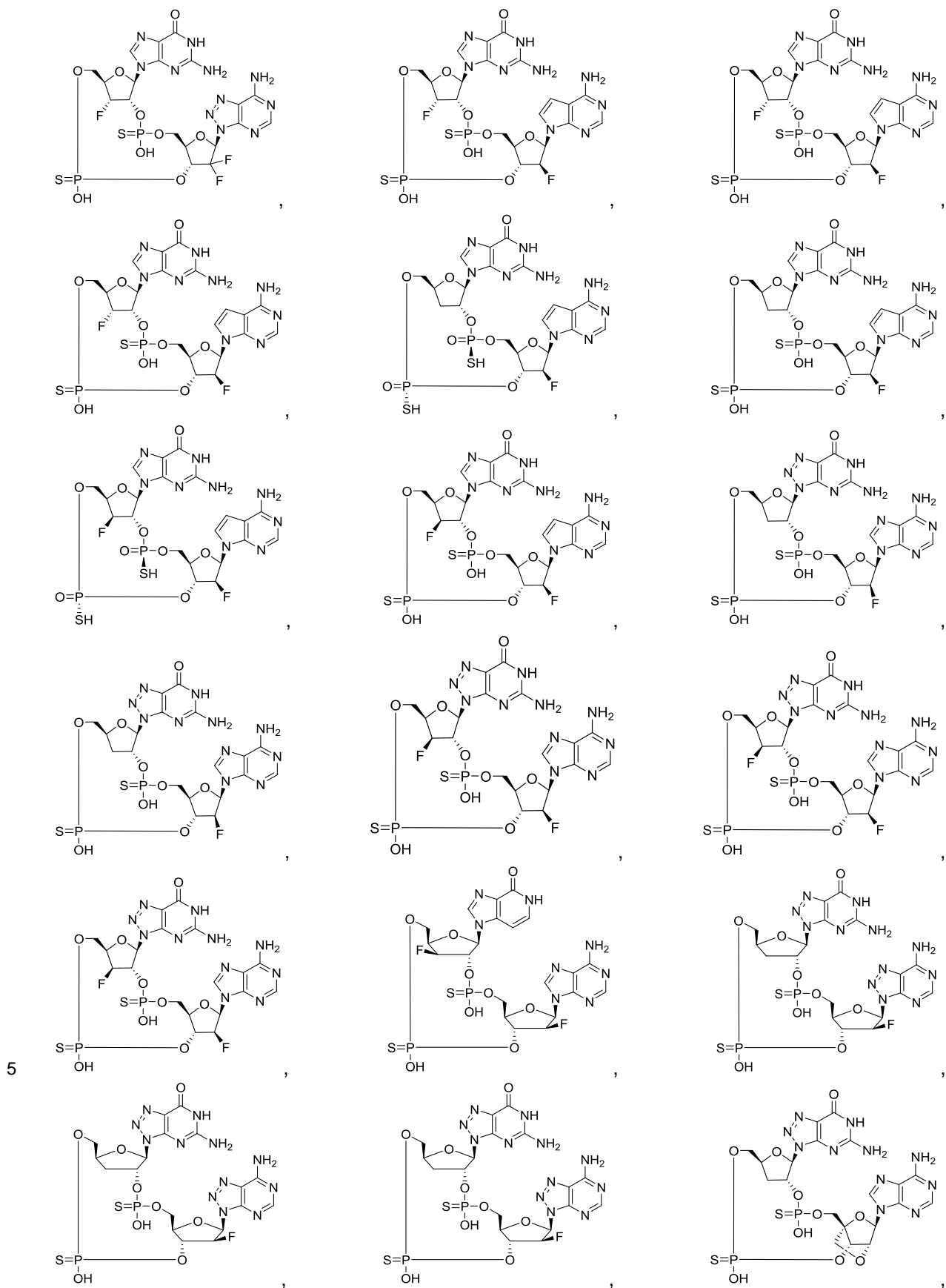


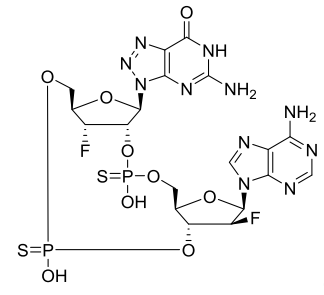
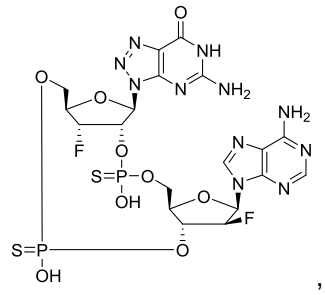
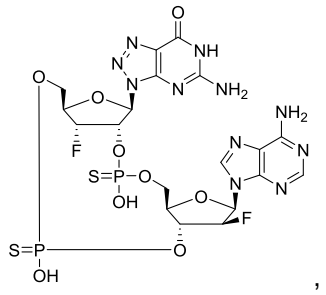
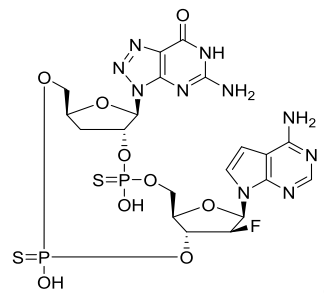
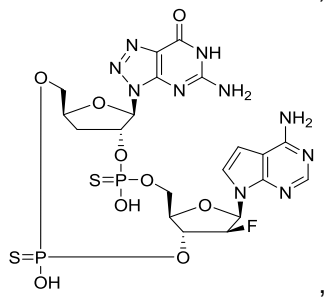
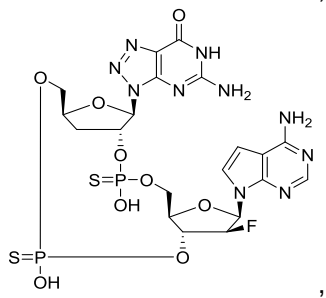
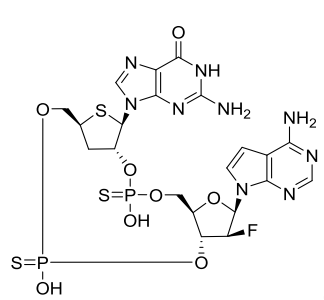
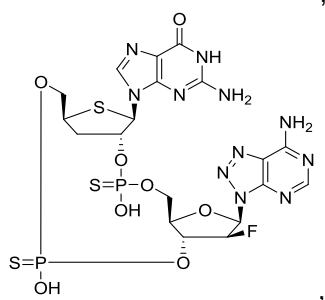
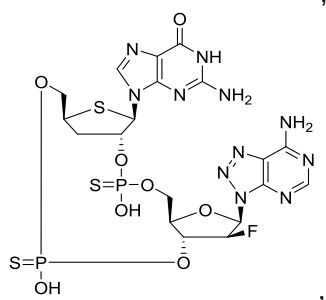
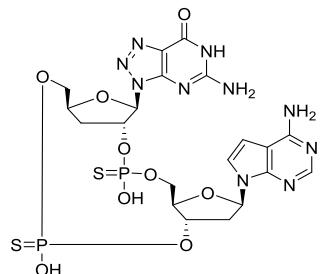
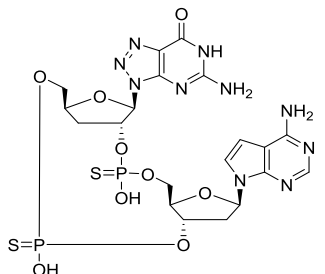
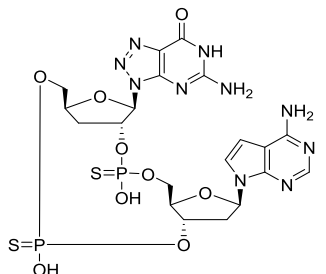
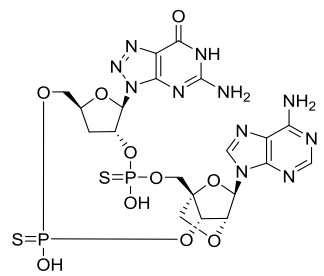
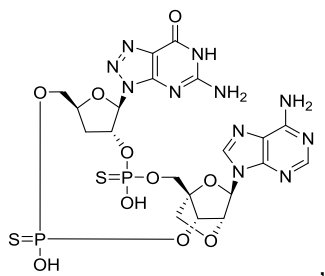
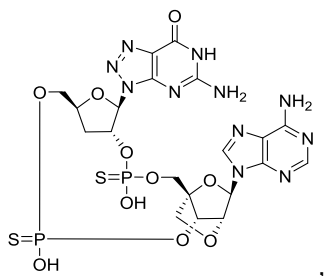




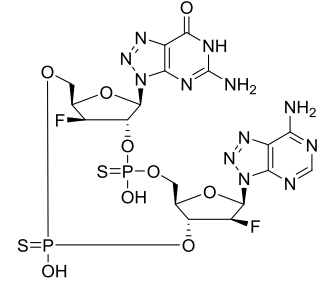
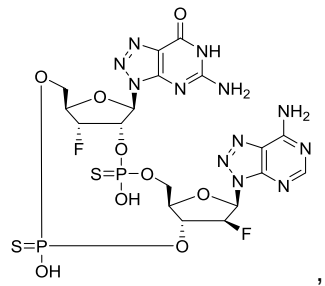
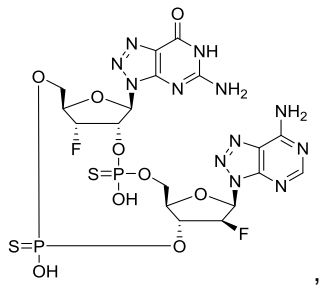
5

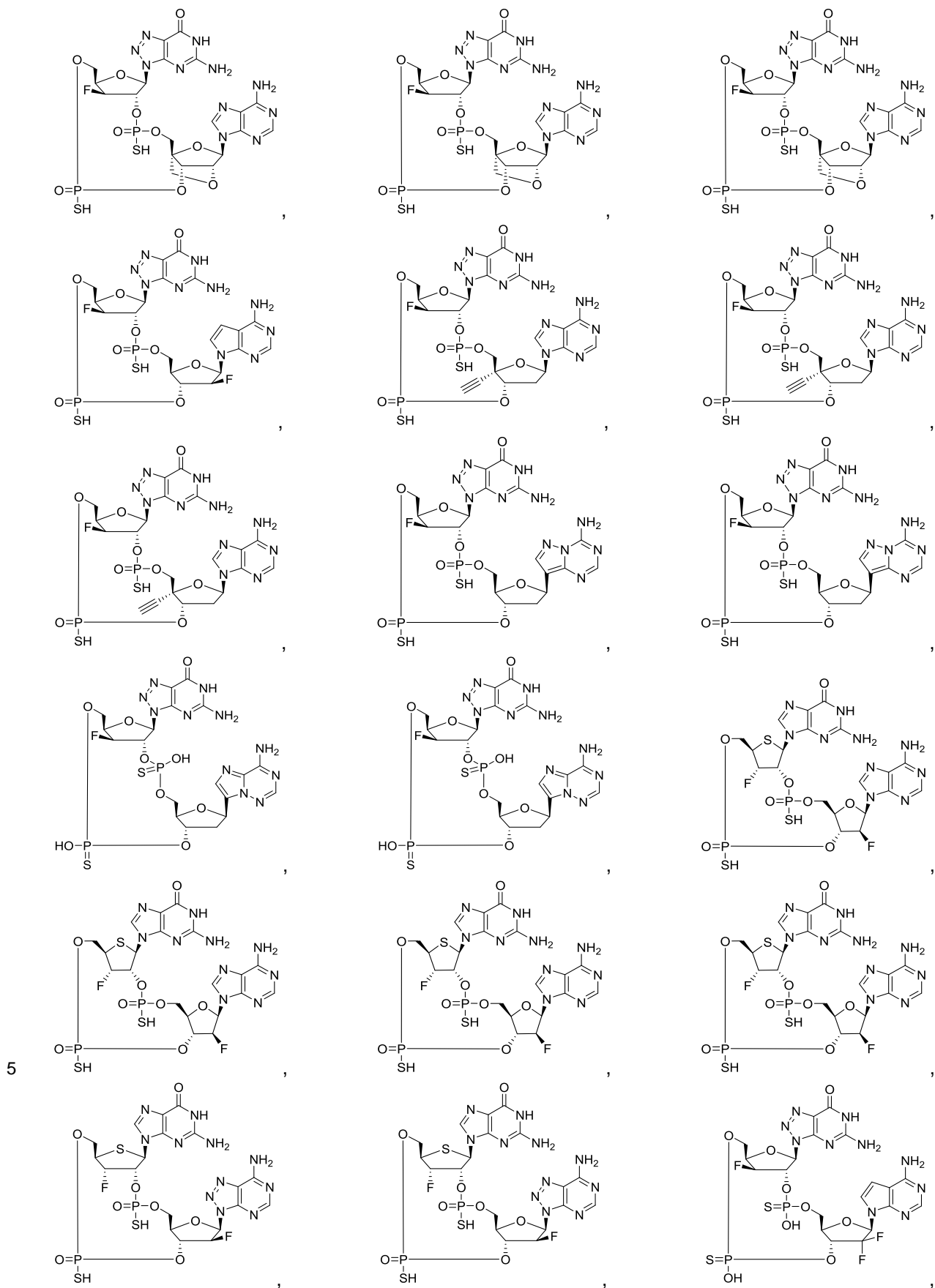


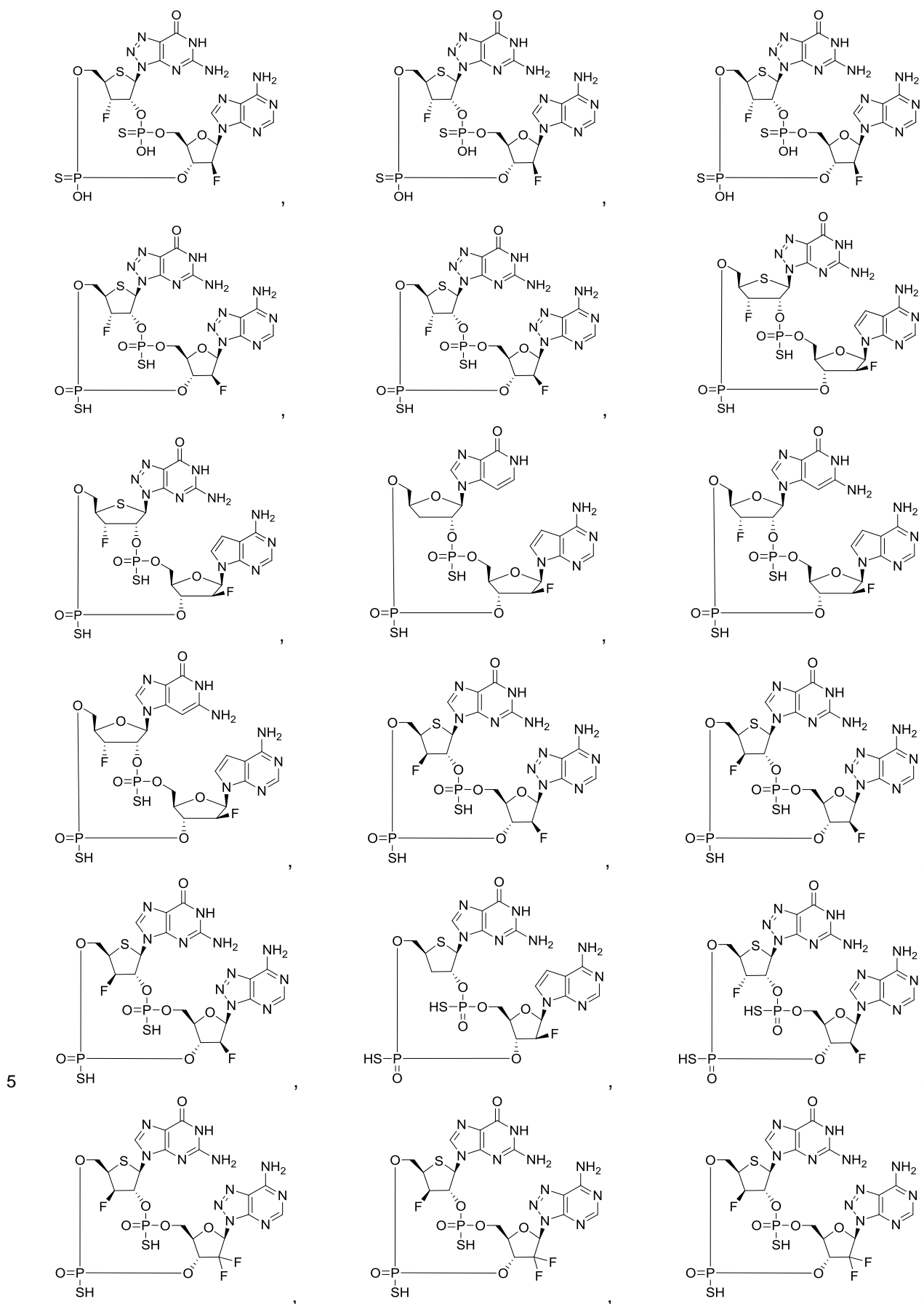


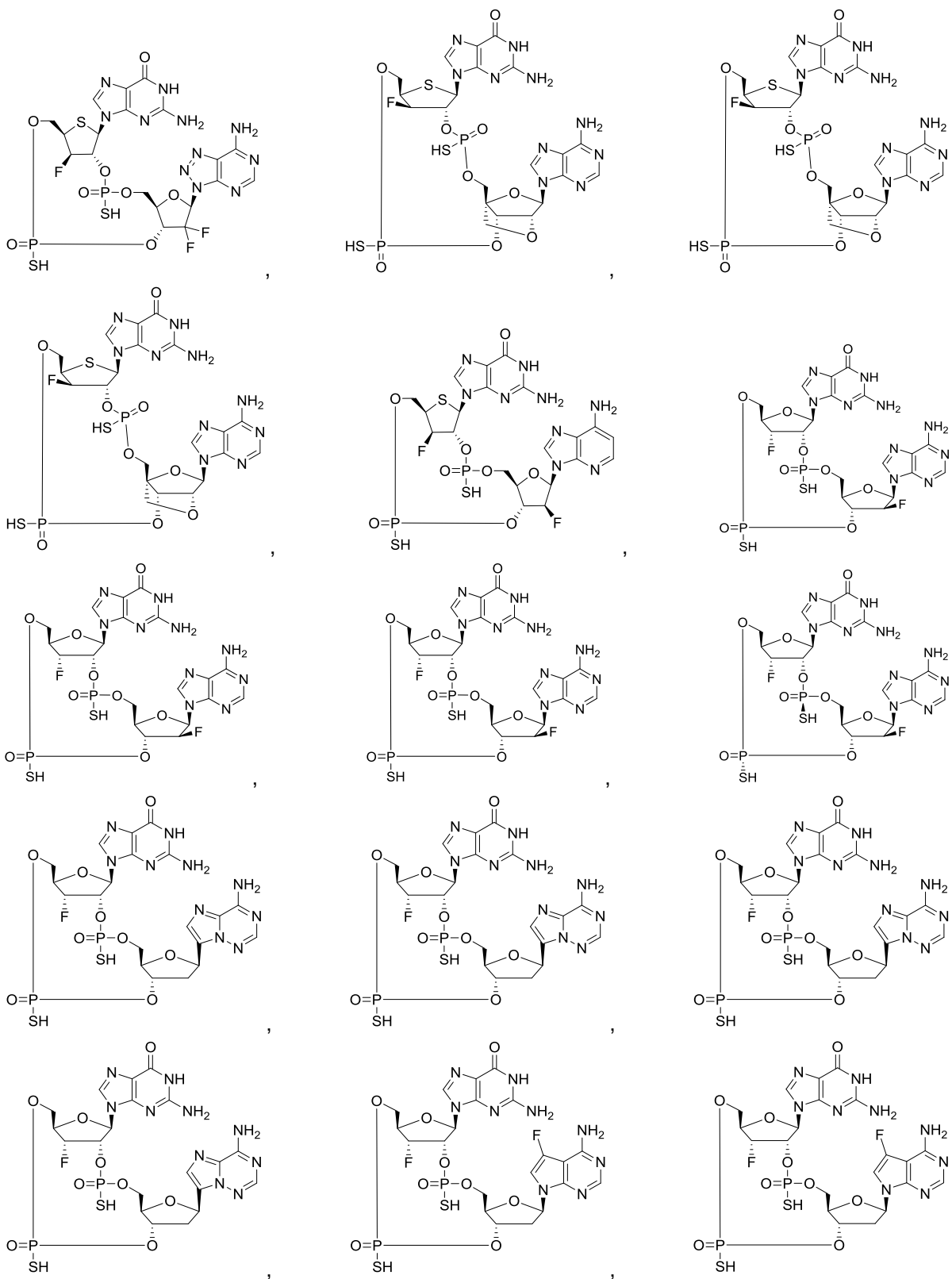


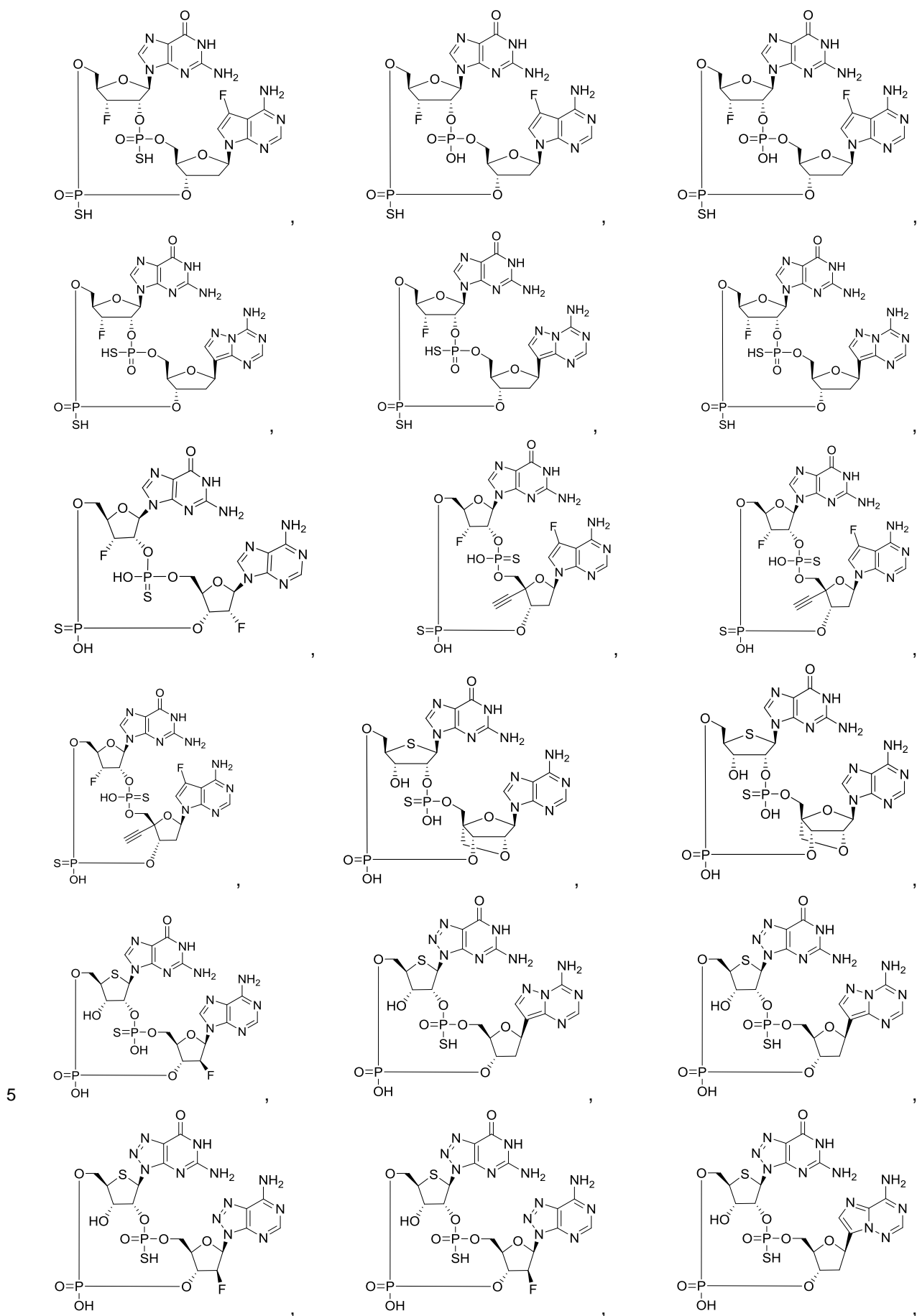
5

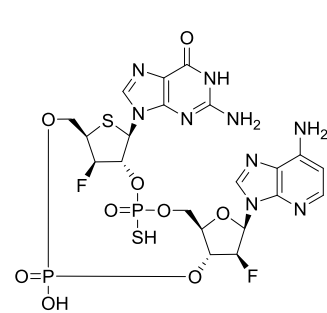
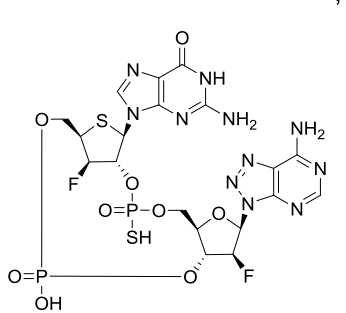
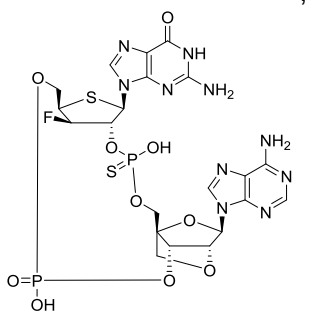
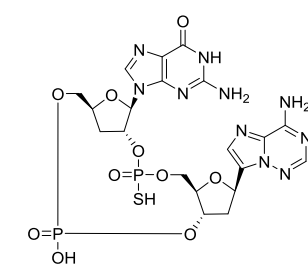
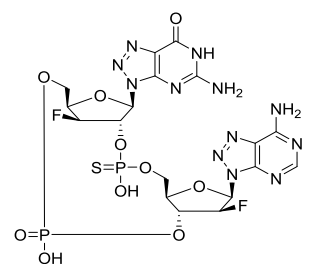
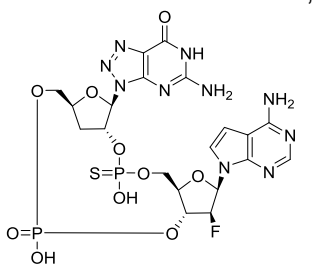
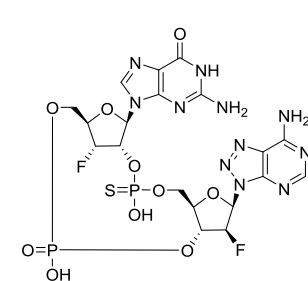
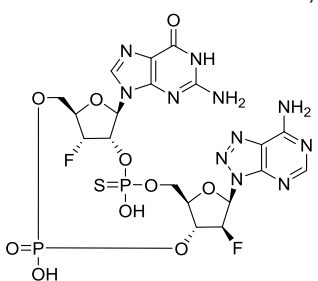
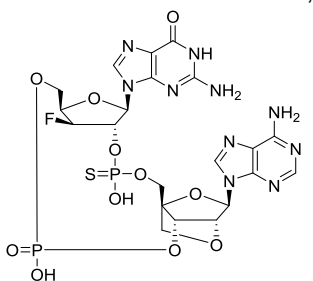
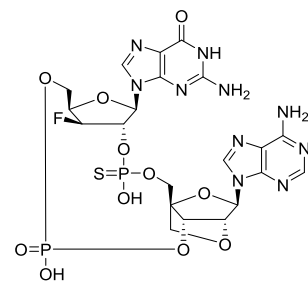
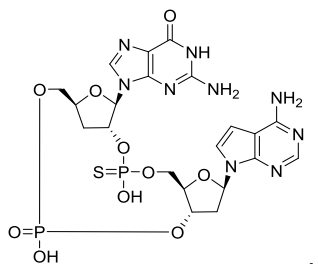
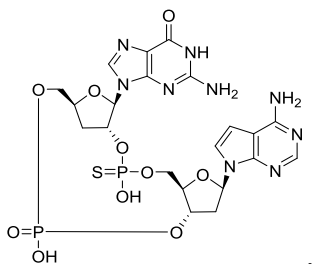
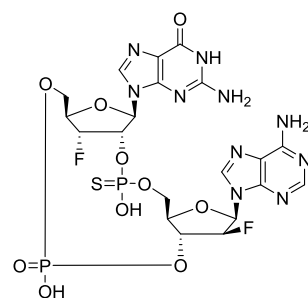
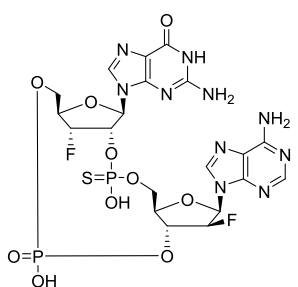
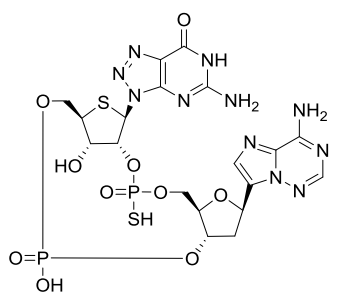




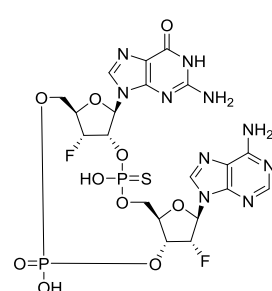
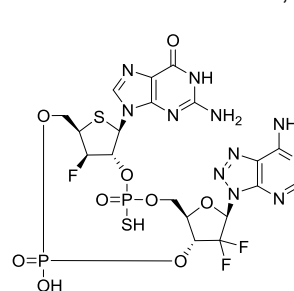
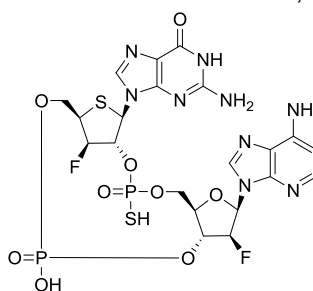




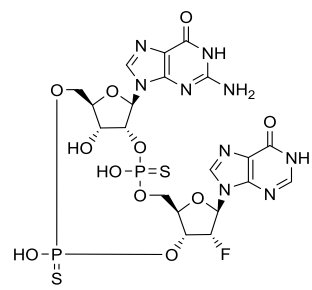
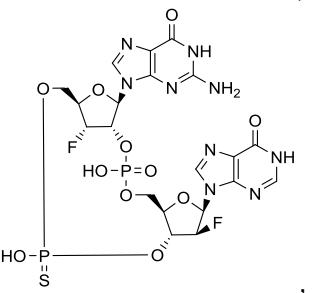
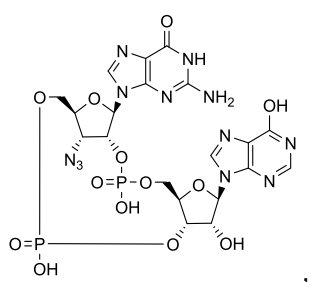
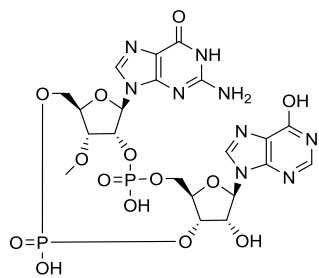
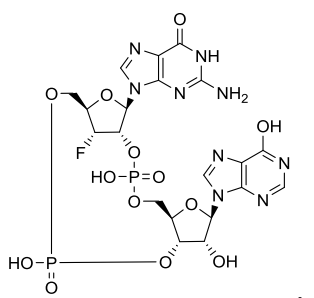
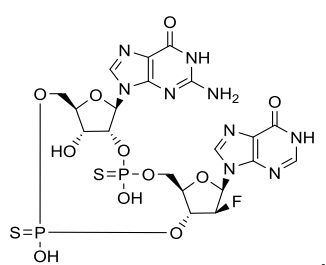
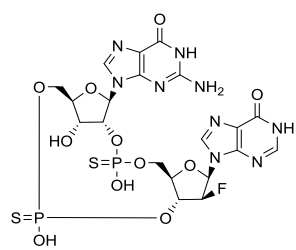
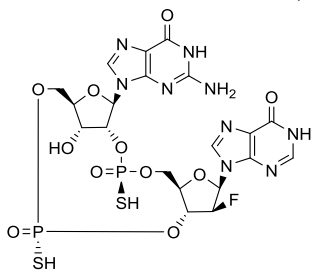
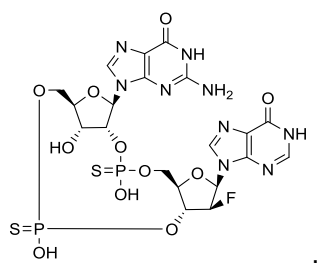
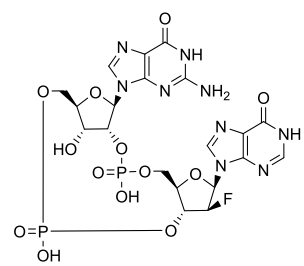
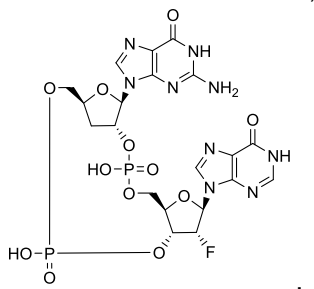
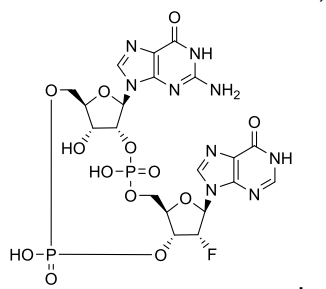
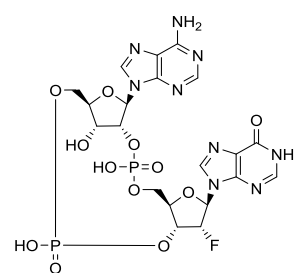
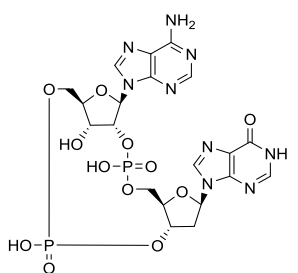
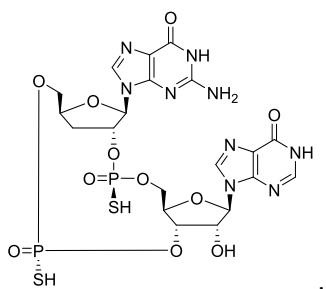




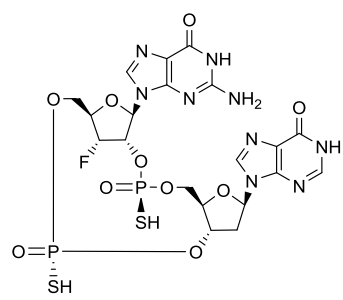
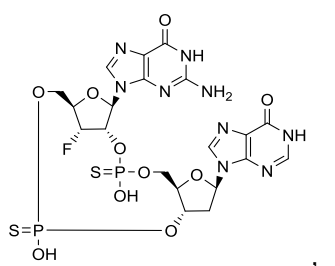
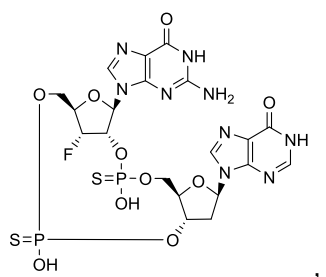
5

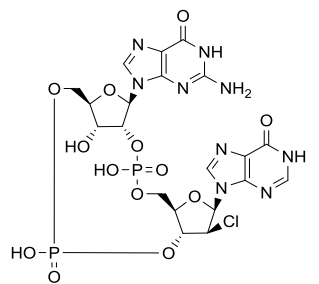
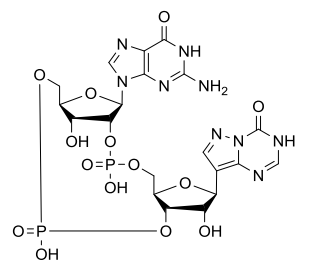
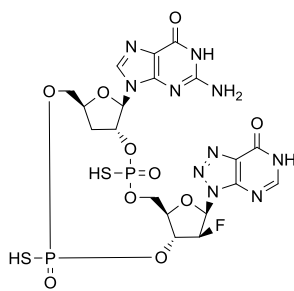
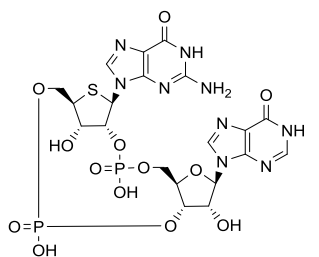
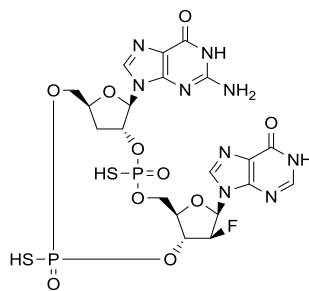
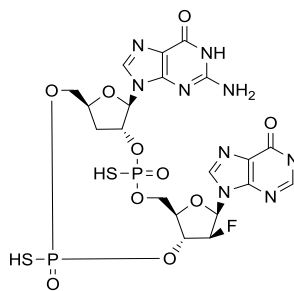
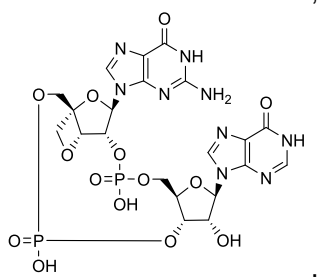
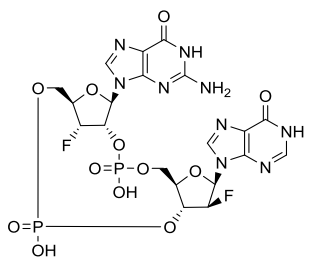
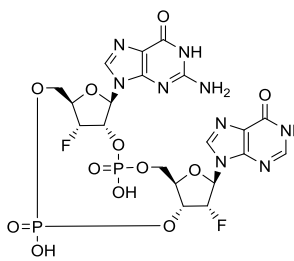
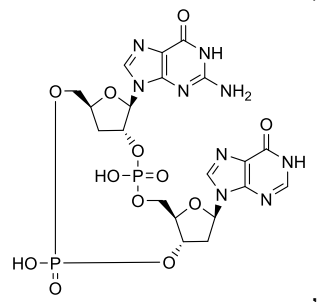
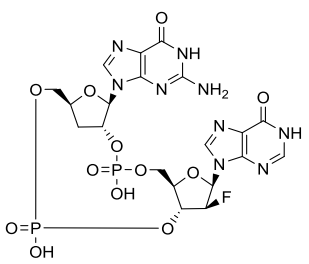
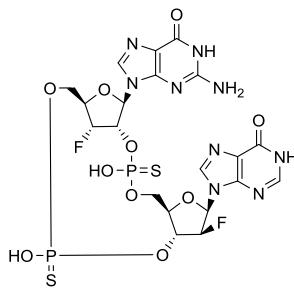
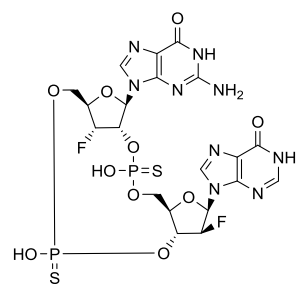
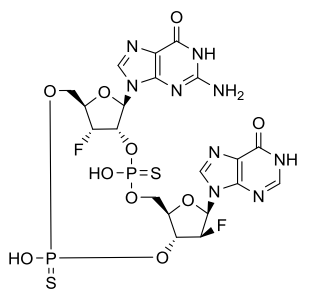
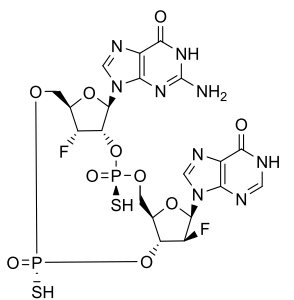




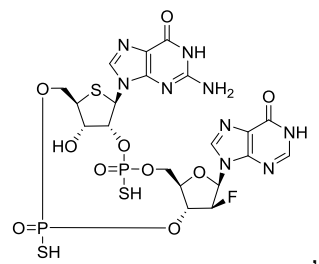
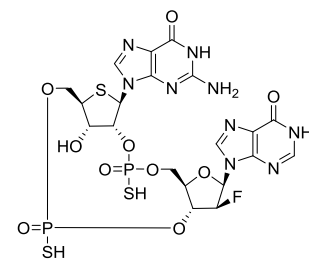
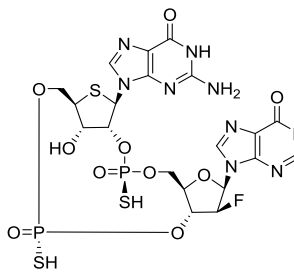


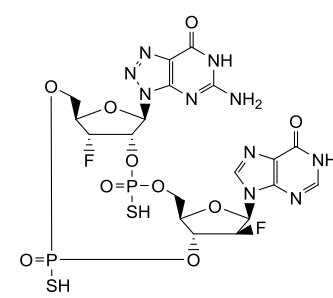
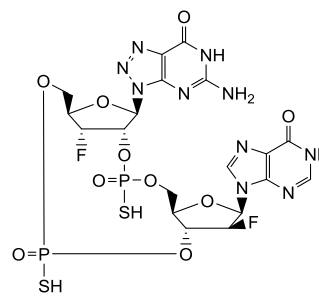
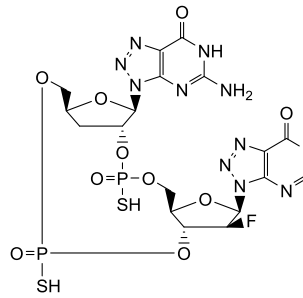
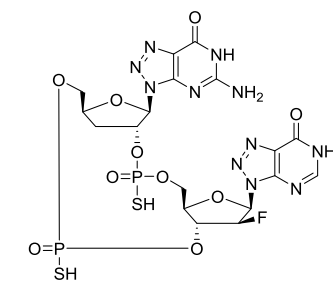
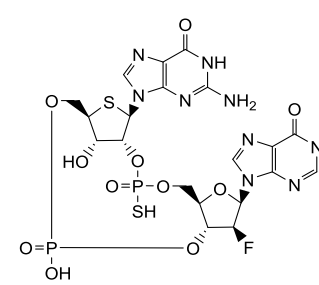
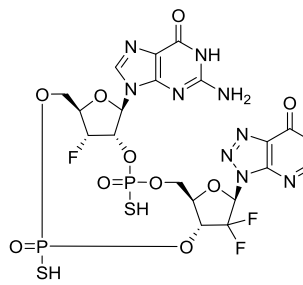
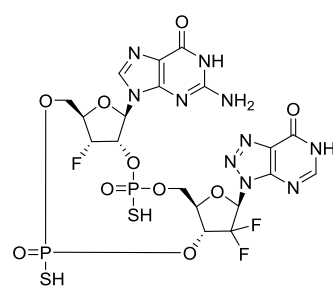
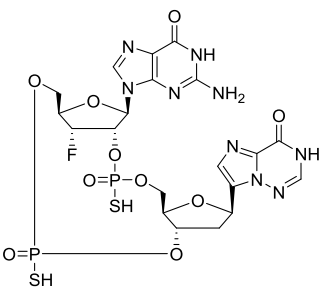
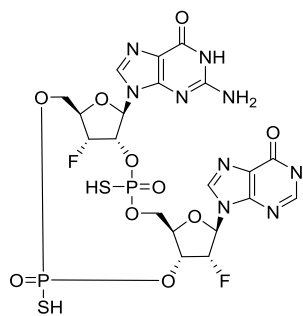
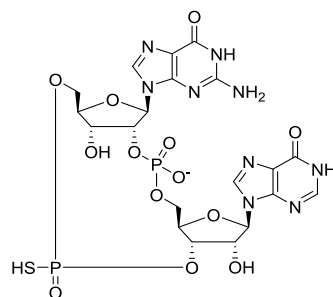
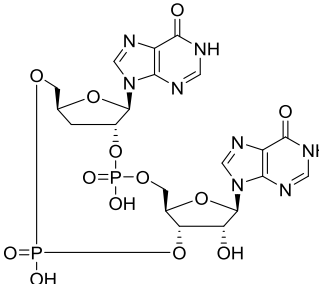
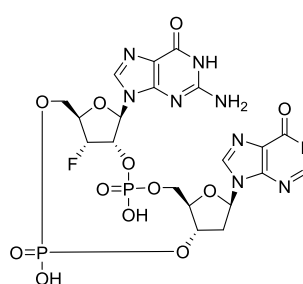
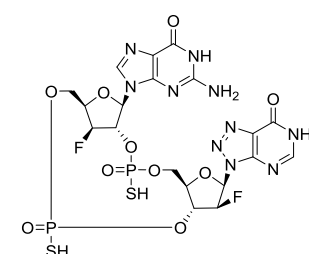
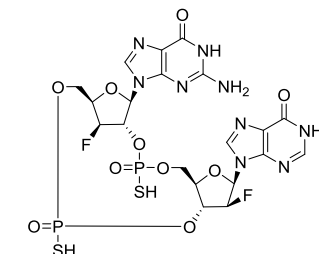
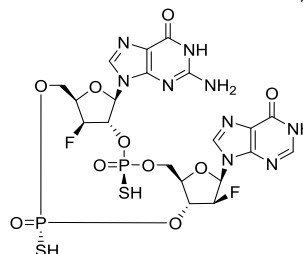
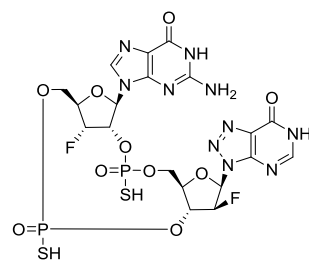
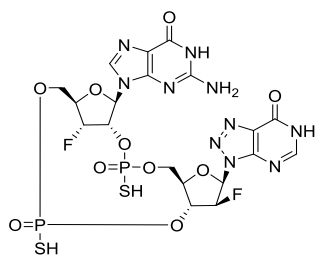
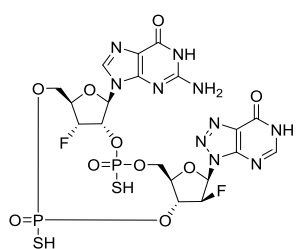
5



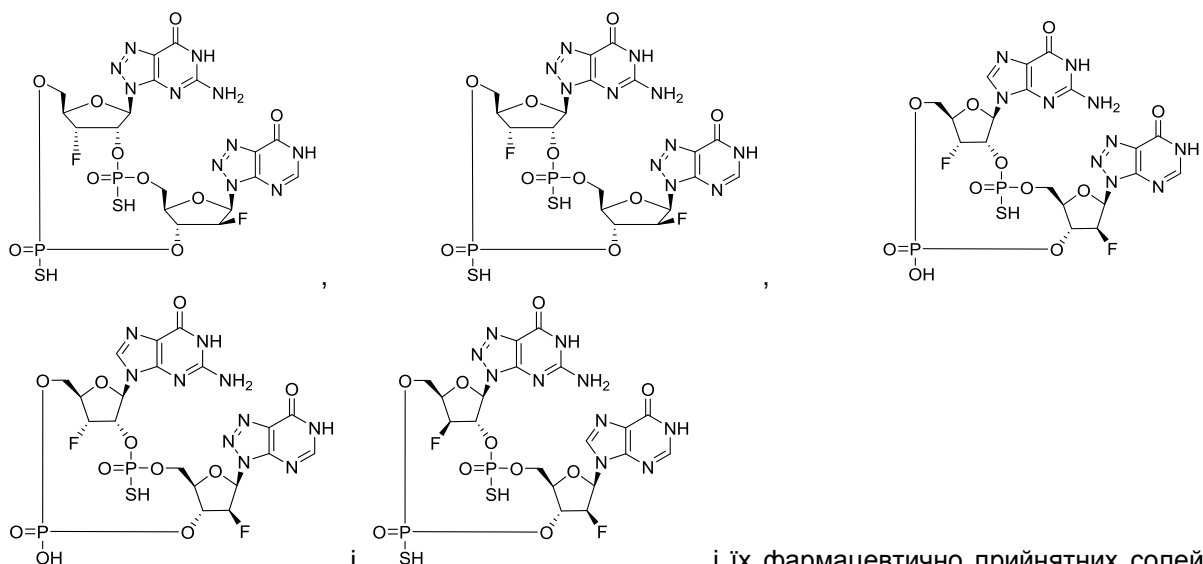


5

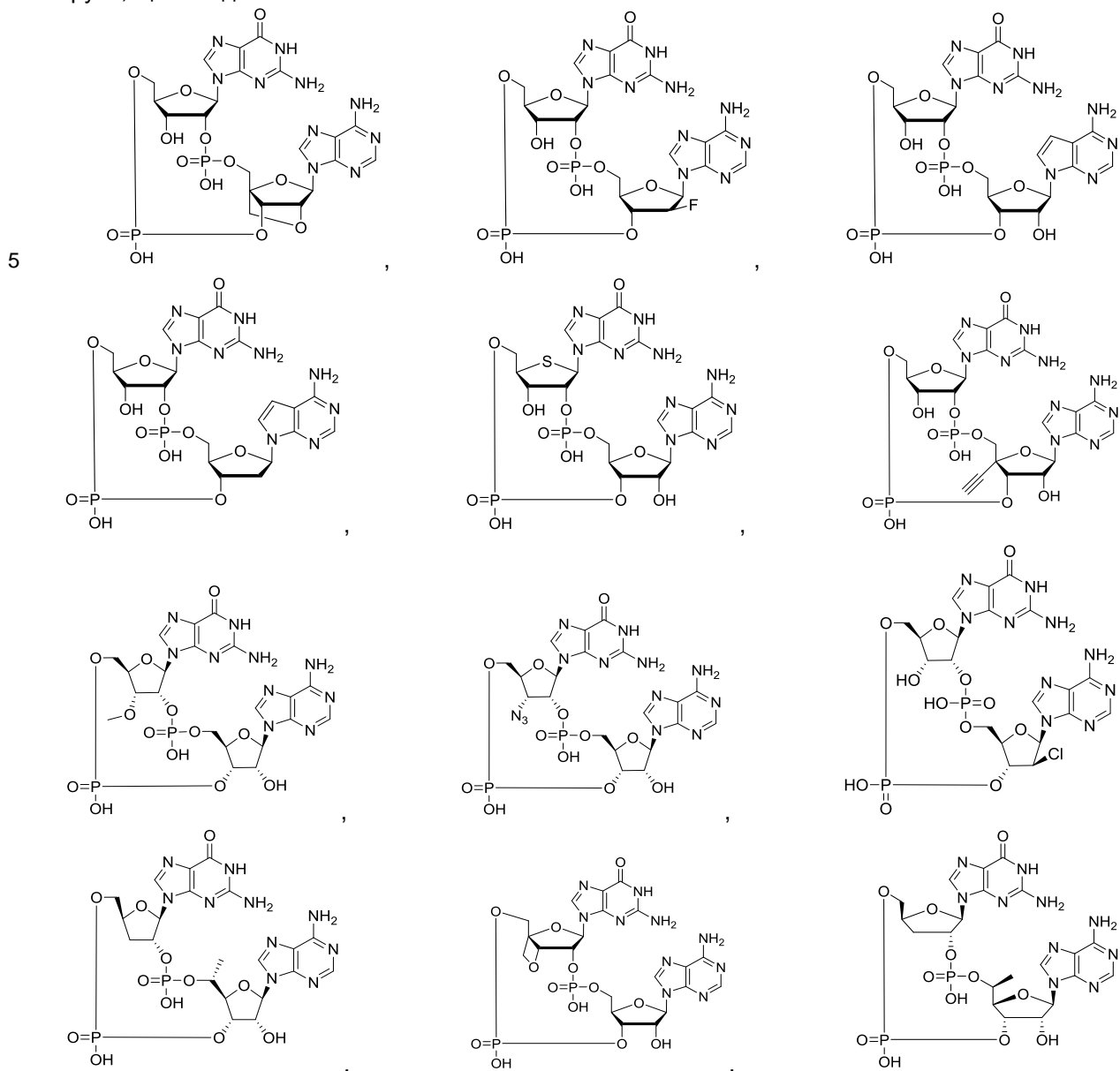


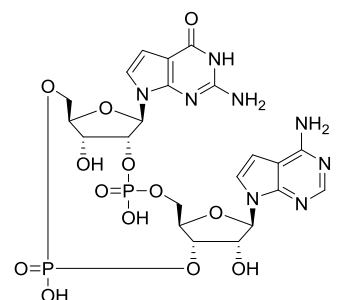
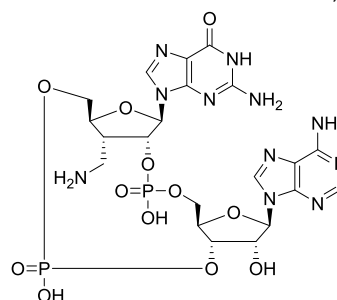
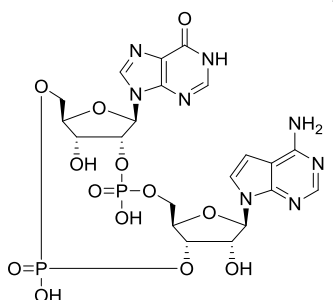
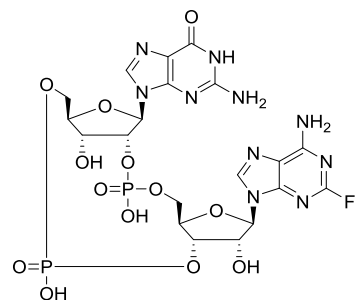
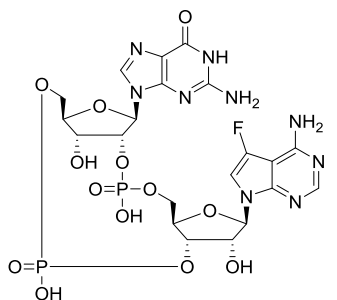
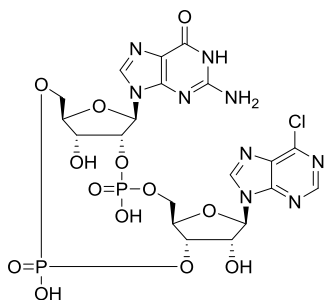
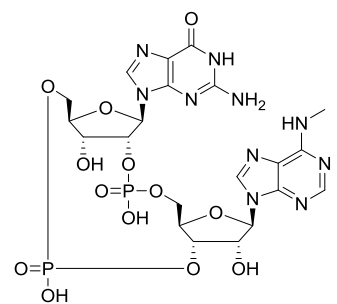
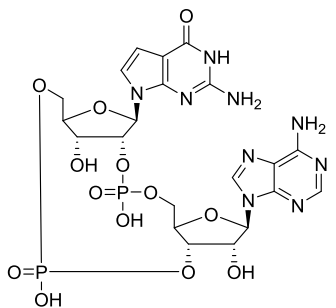
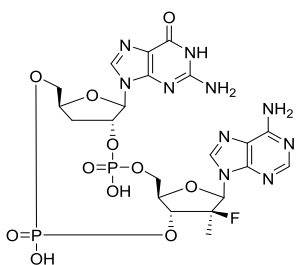
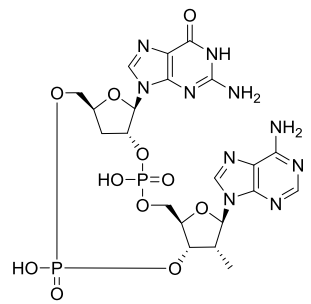
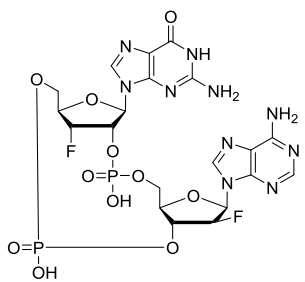
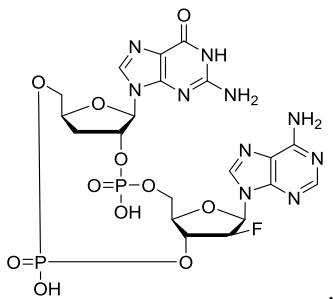
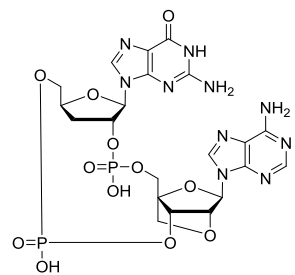
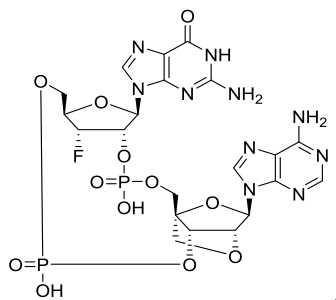
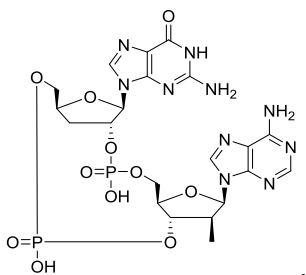


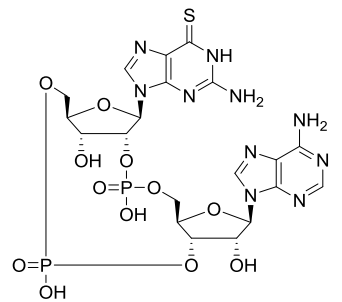
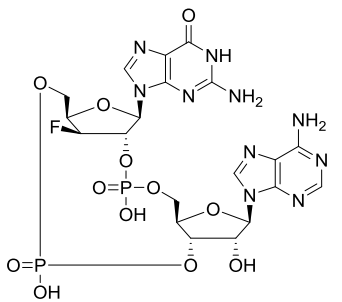
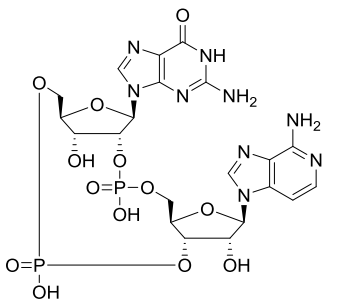
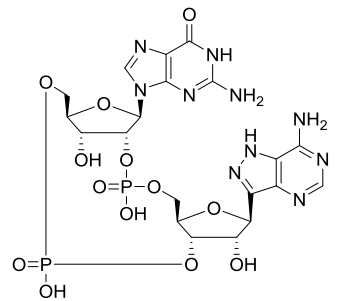
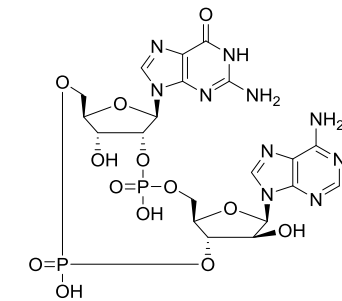
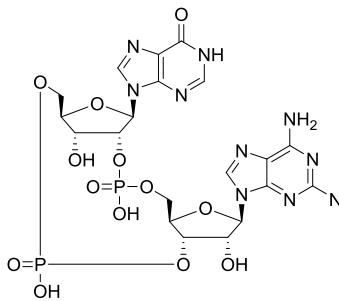
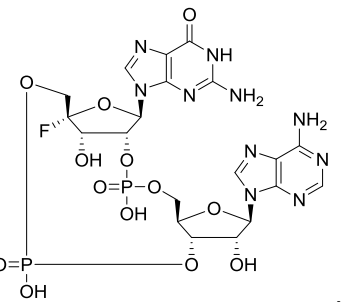
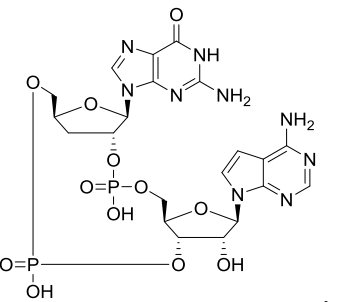
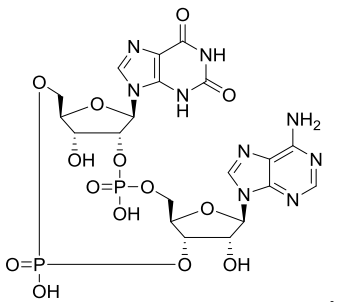
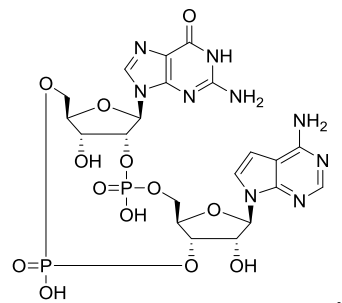
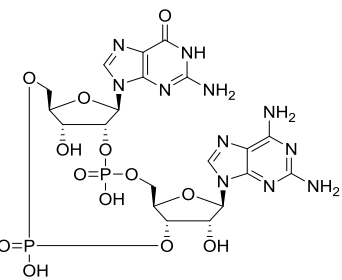
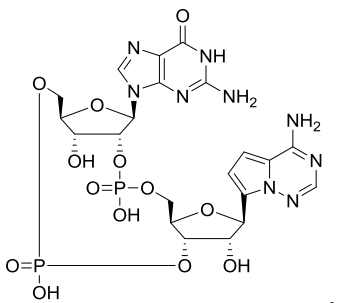
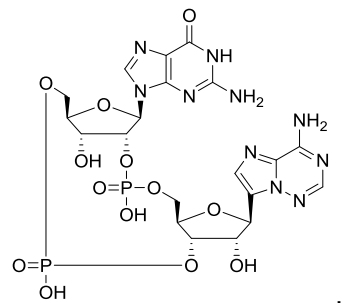
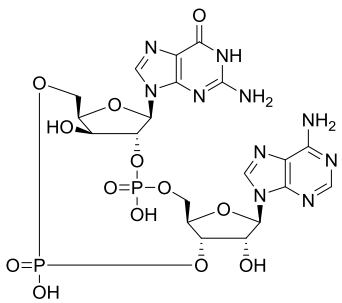
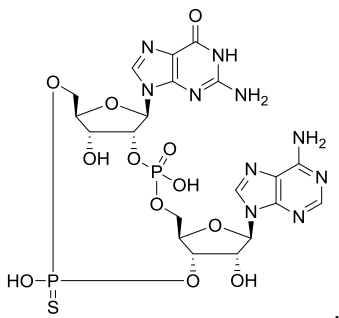
5

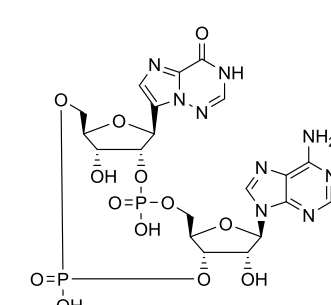
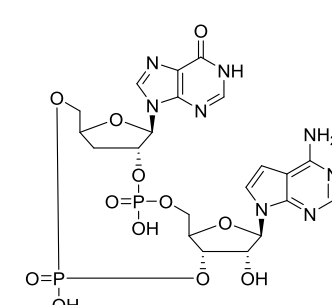
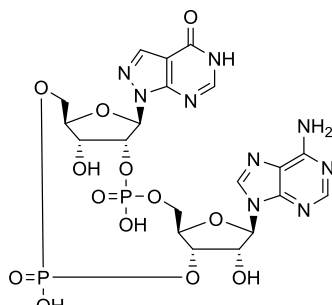
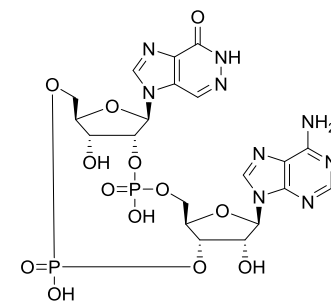
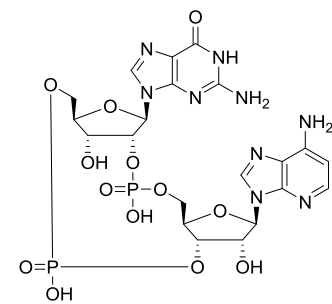
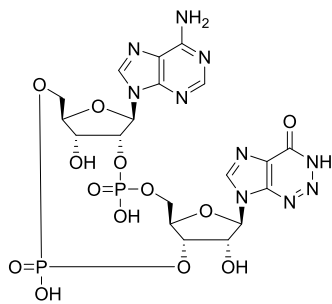
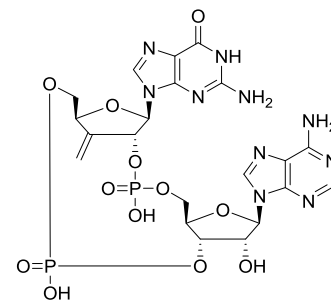
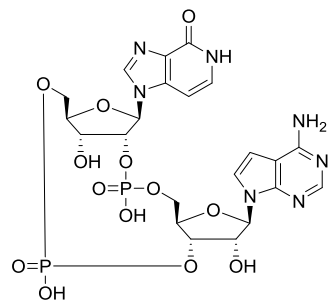
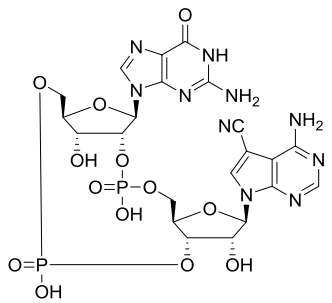
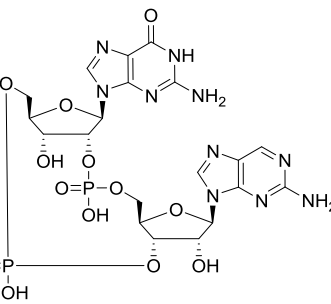
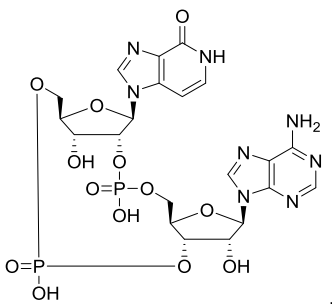
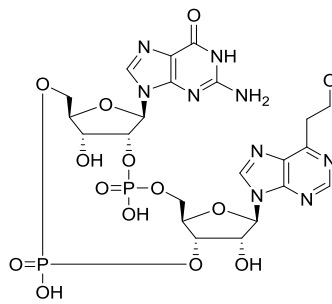
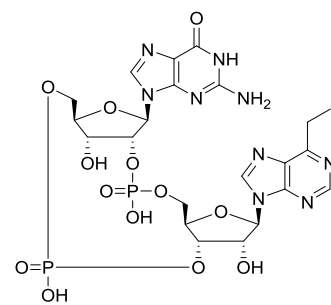
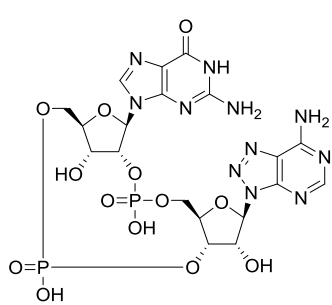
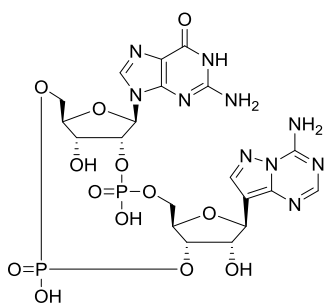


і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків. В аспектах цього варіанта здійснення сполуку вибирають із групи, що складається з:

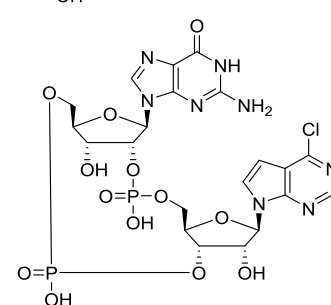
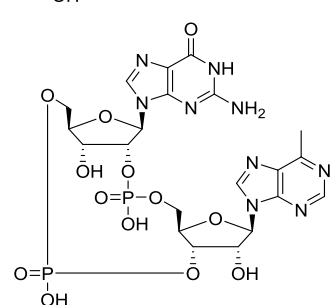
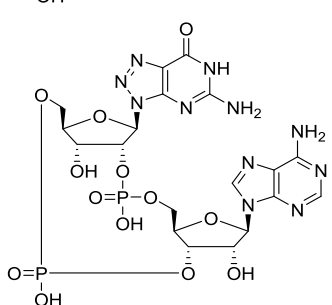


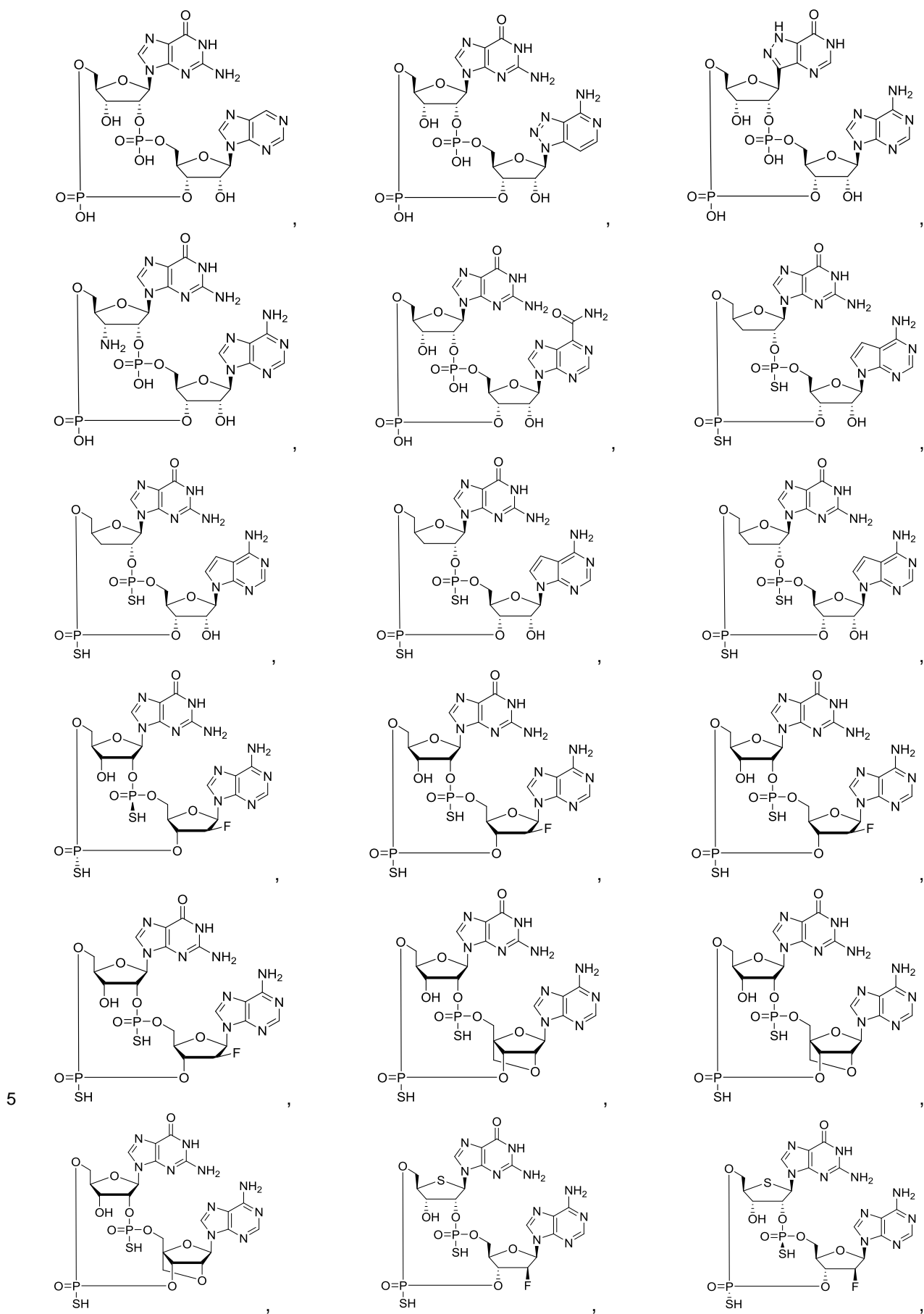




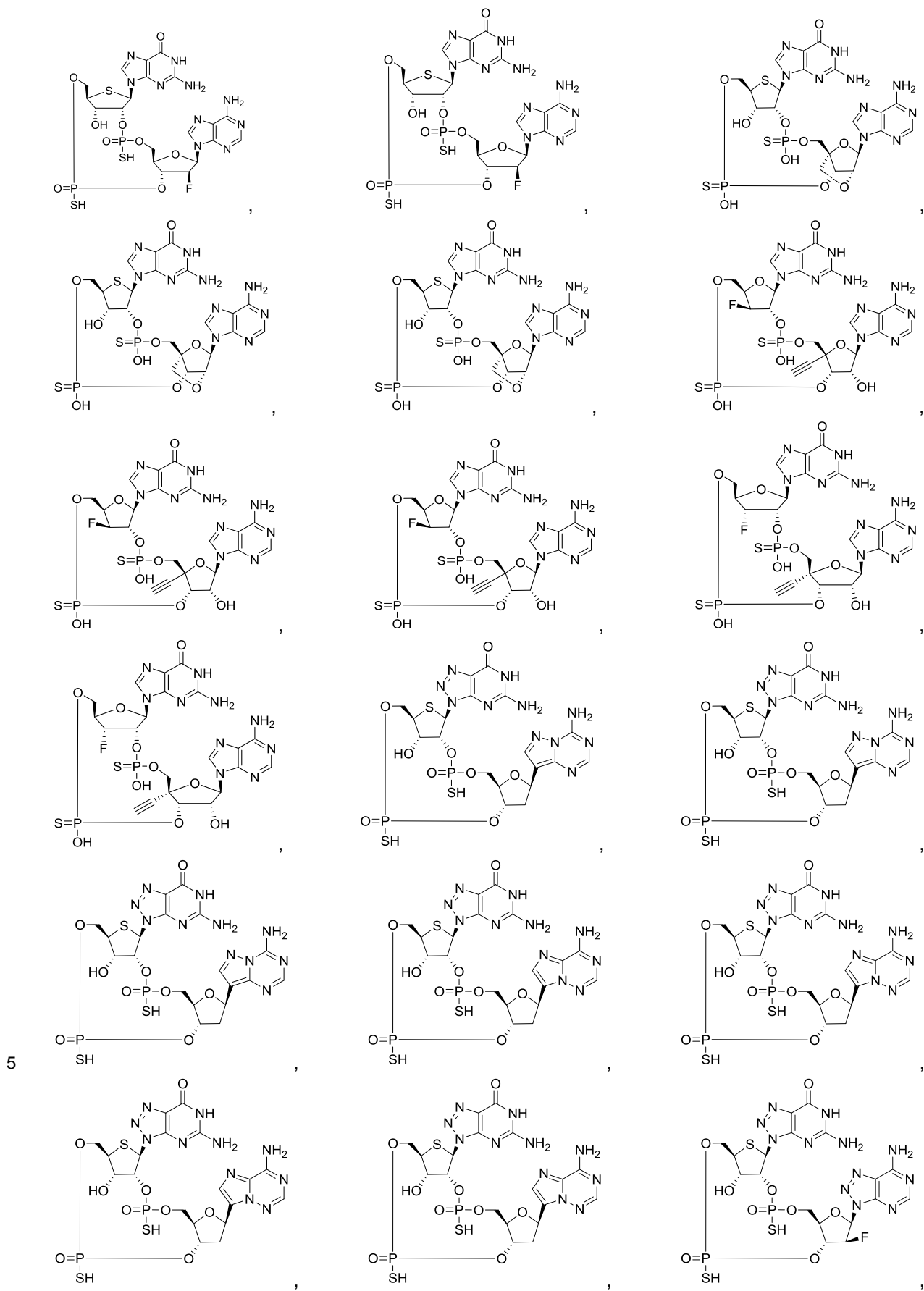


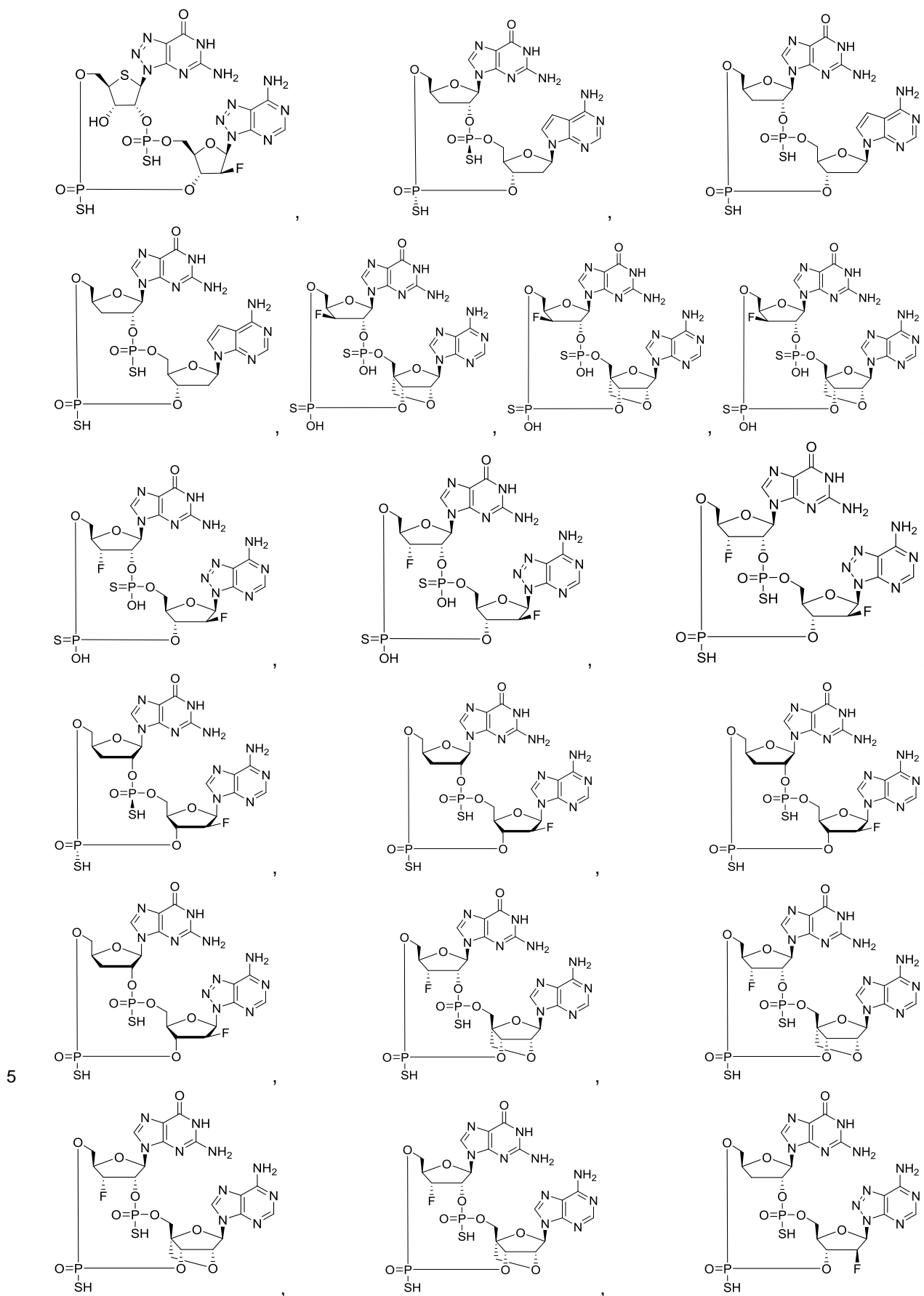
5

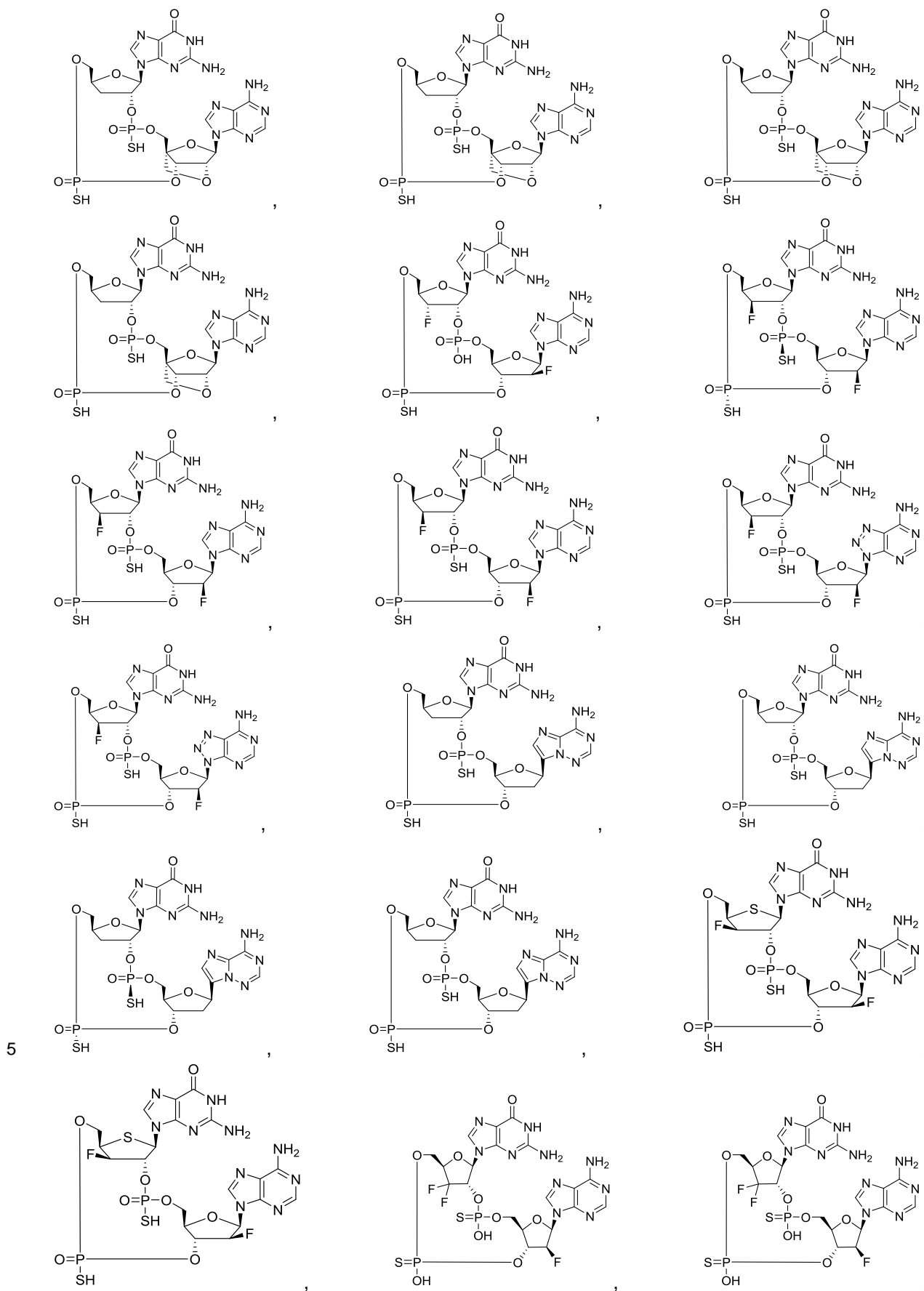


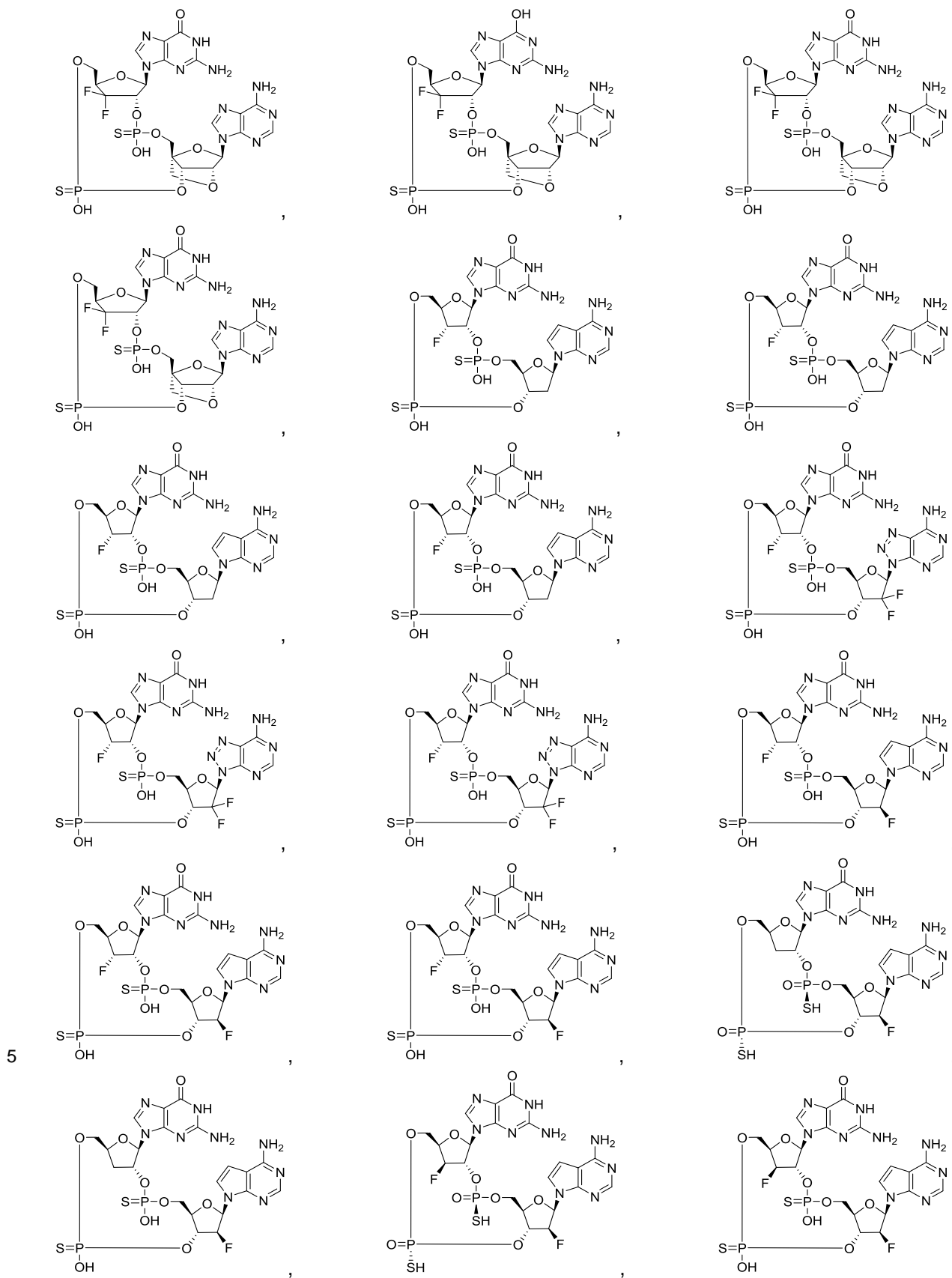


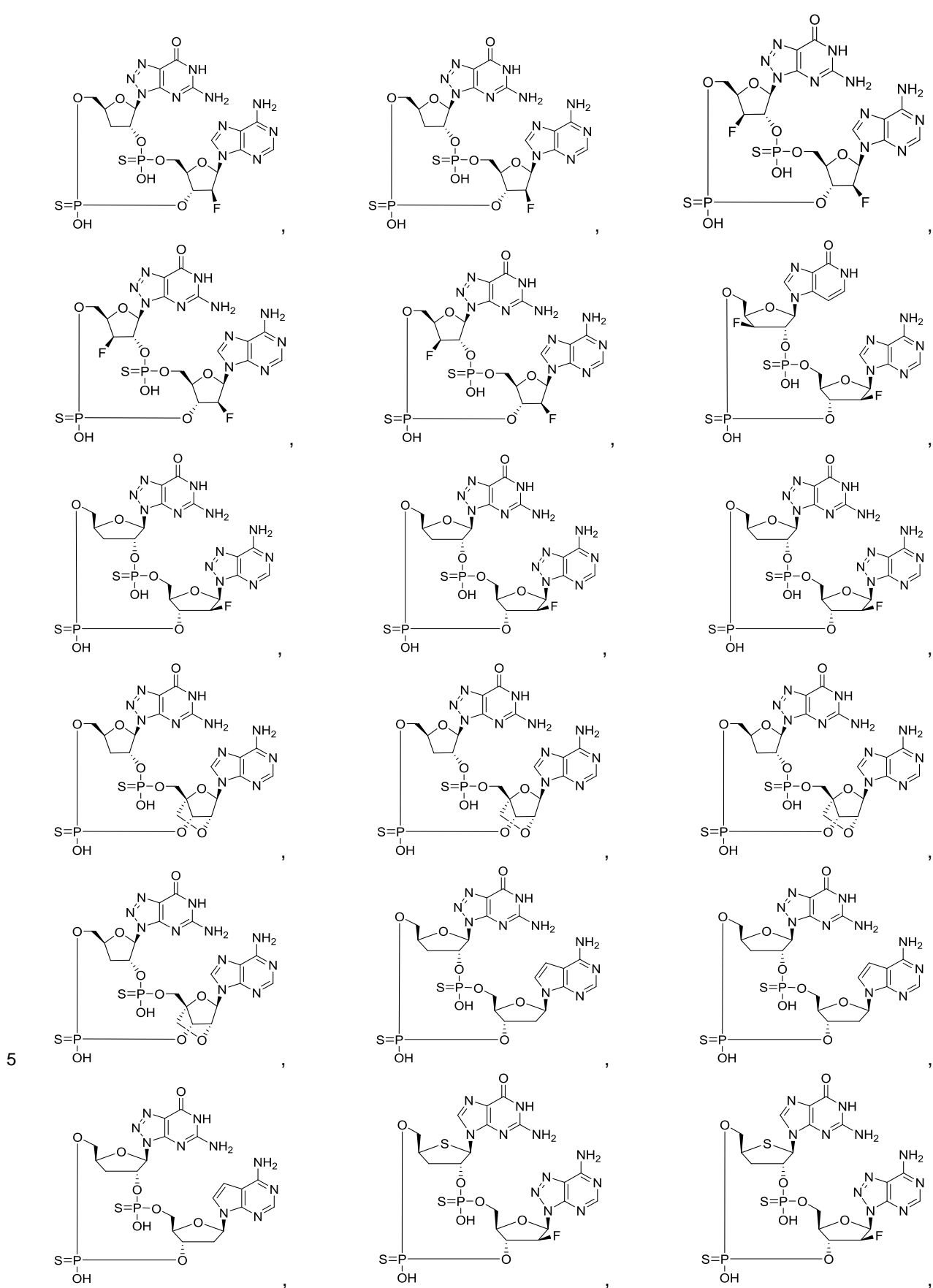


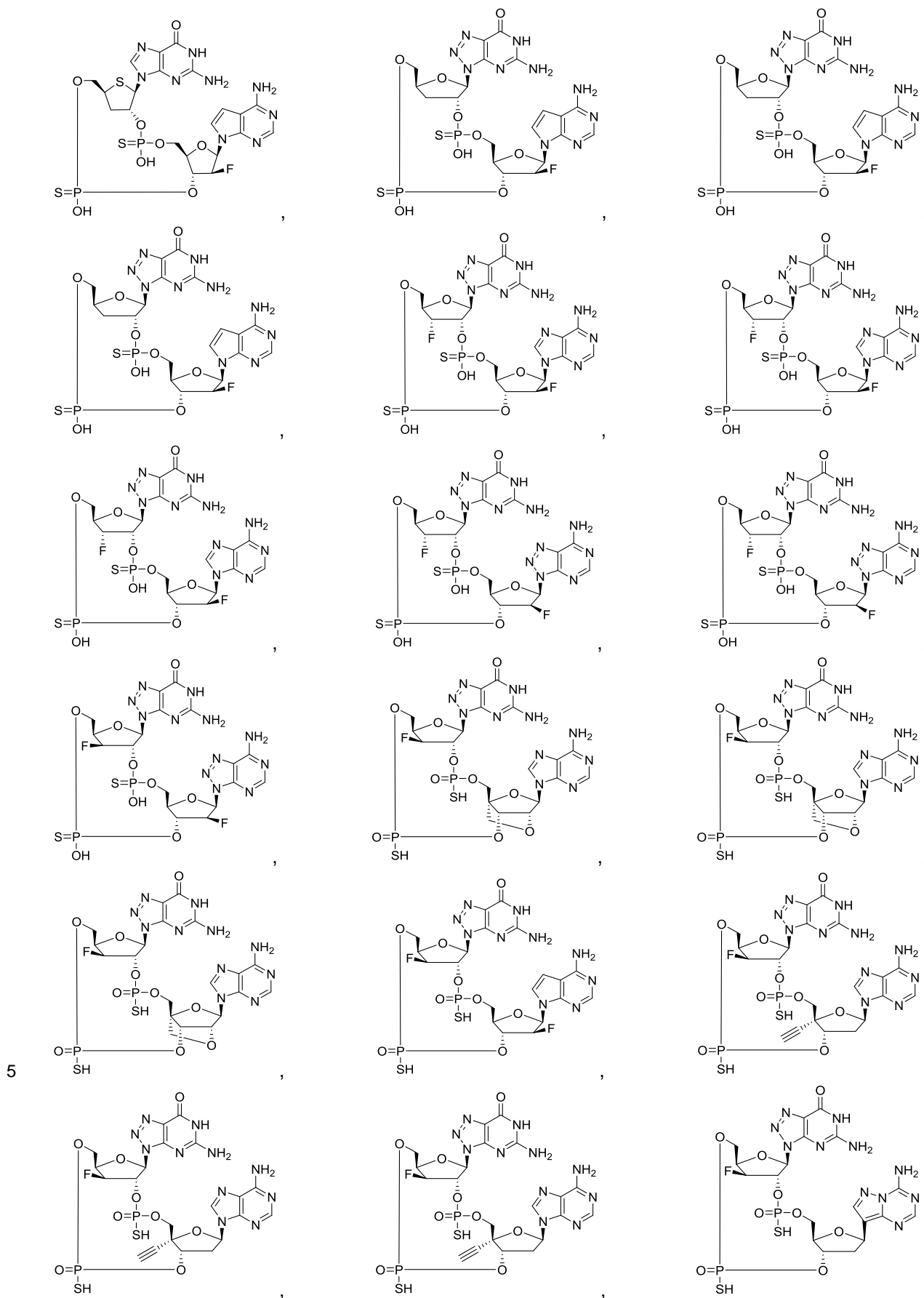


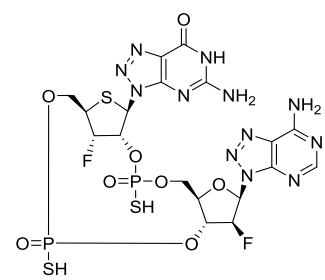
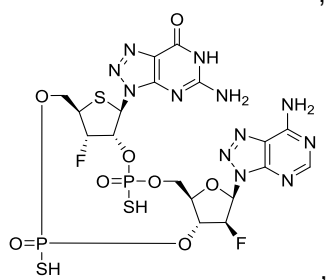
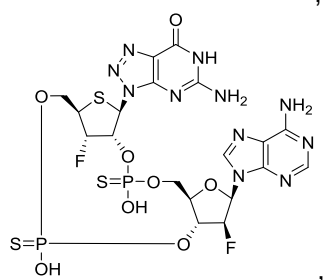
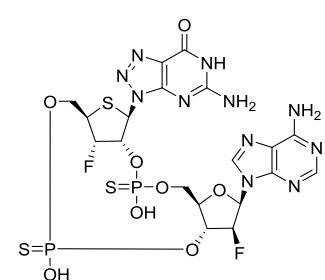
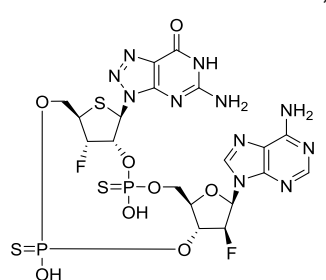
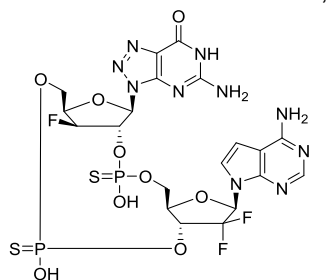
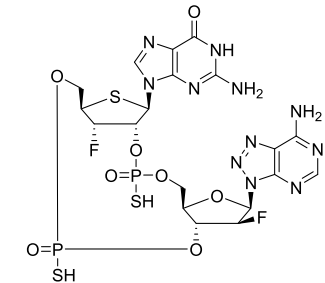
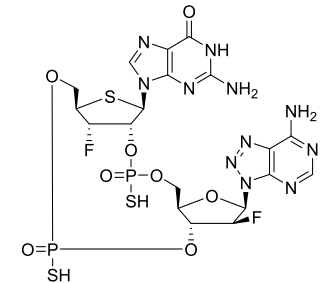
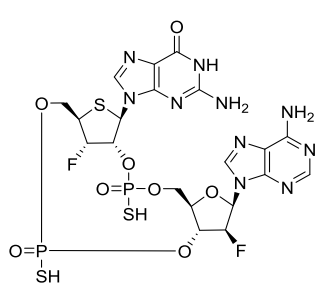
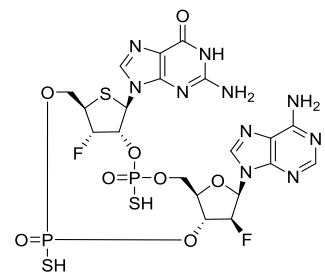
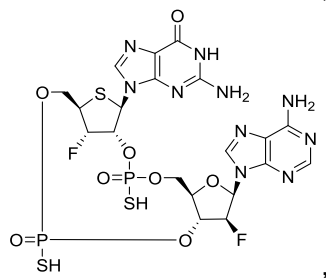
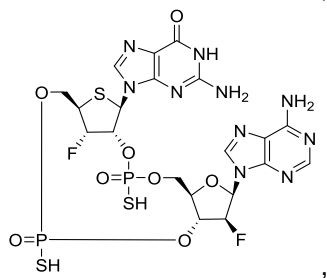
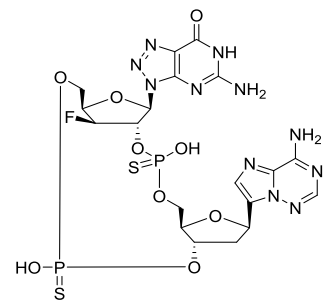
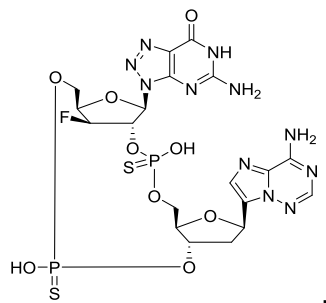
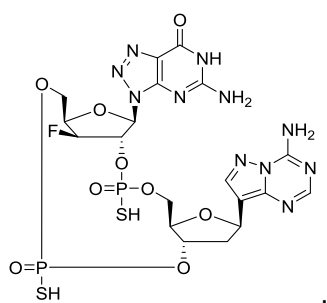




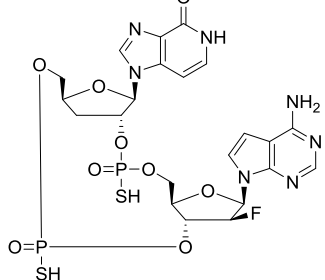
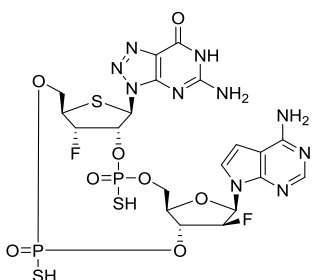
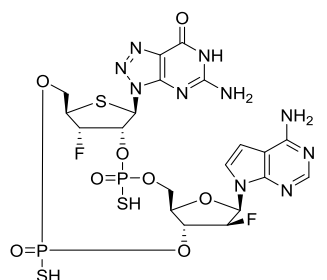


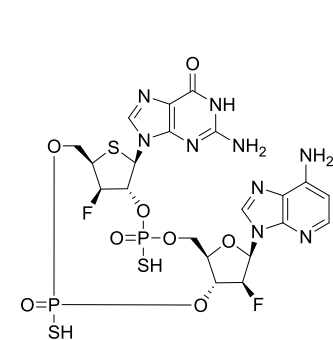
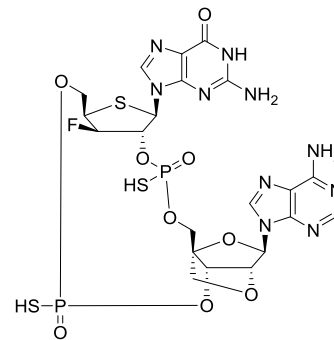
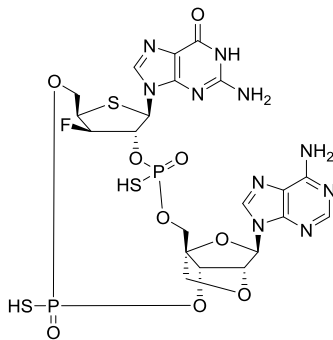
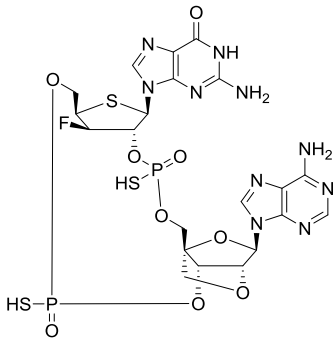
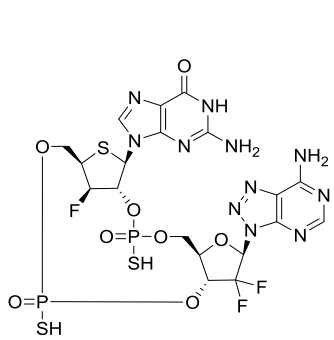
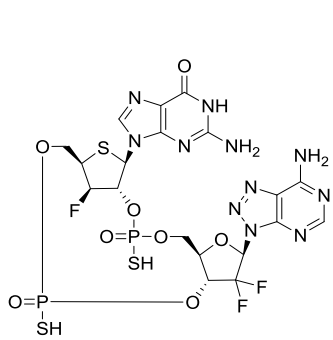
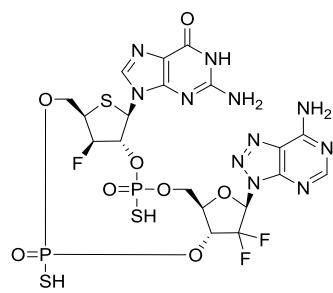
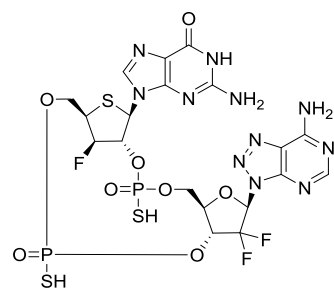
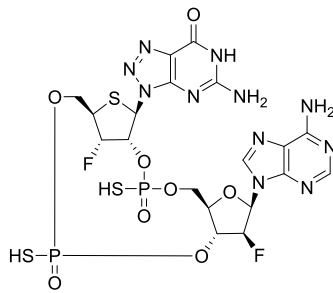
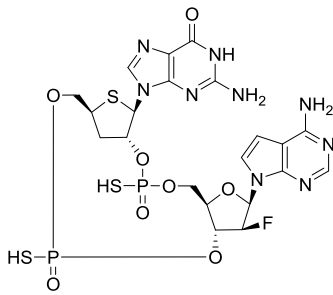
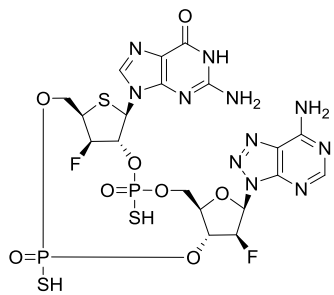
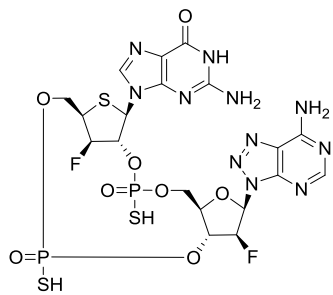
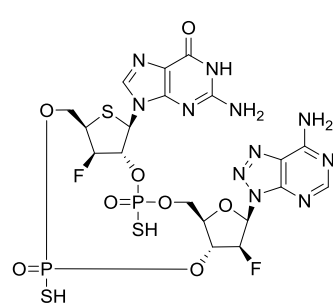
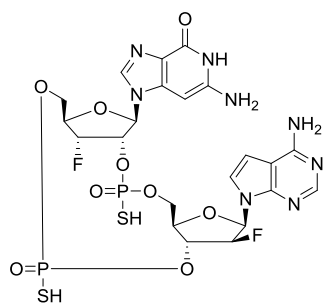
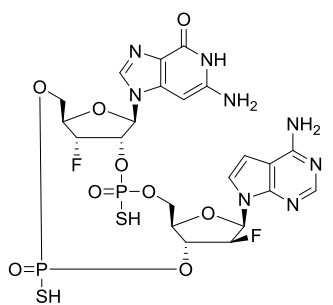




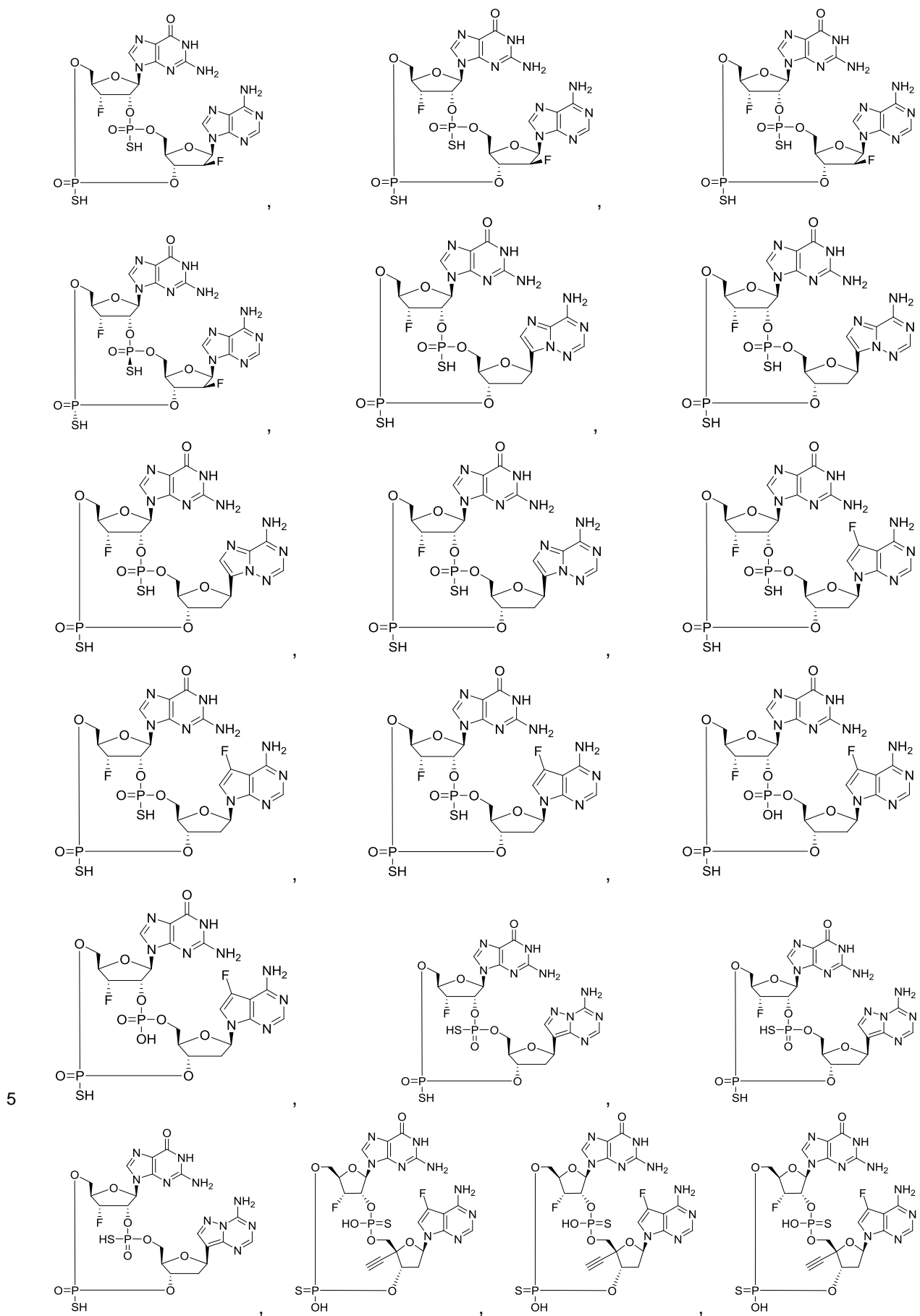


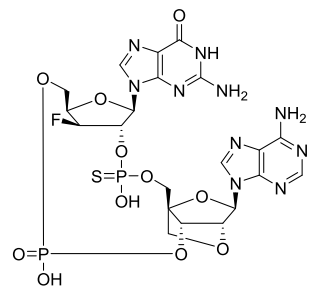
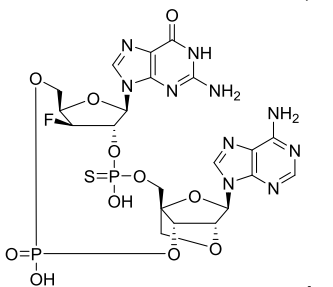
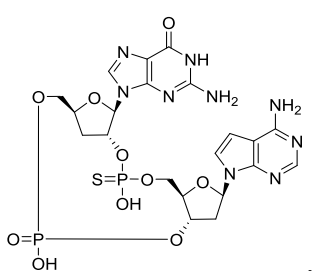
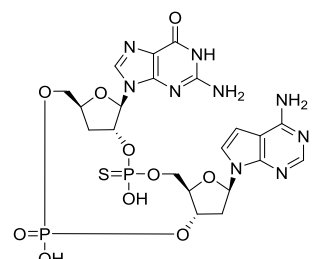
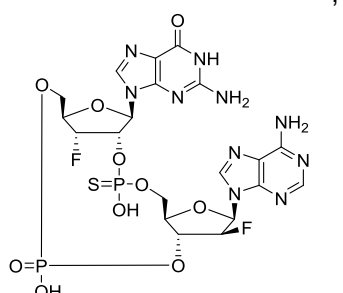
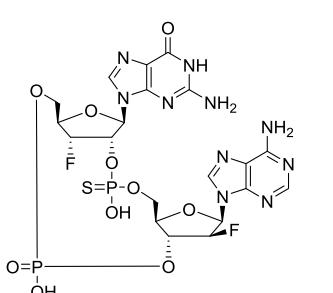
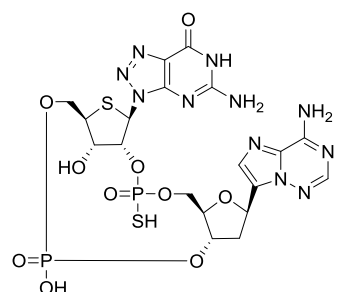
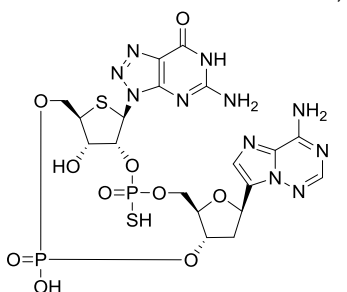
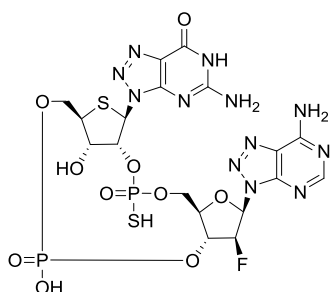
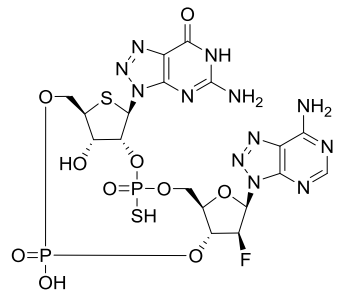
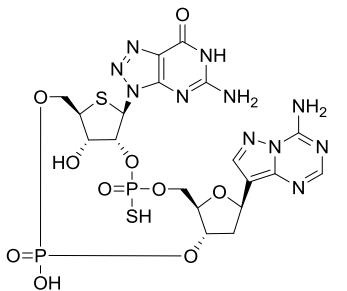
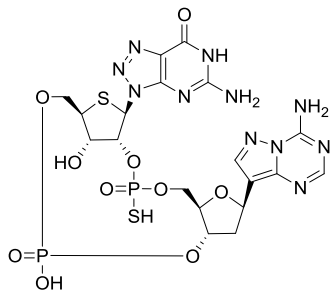
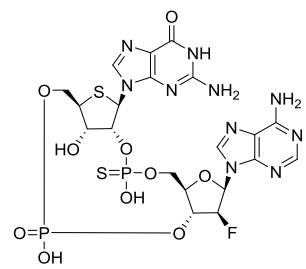
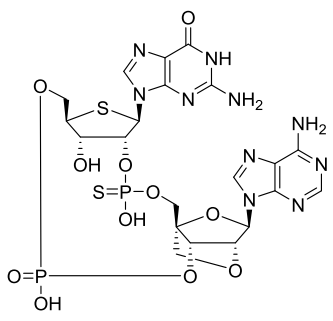
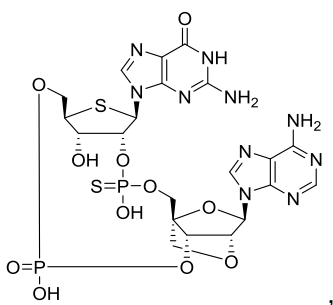
5



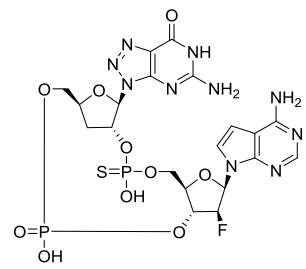
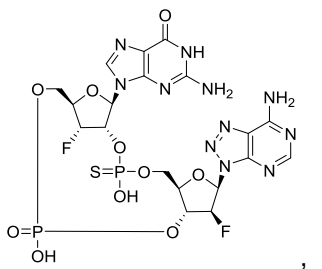
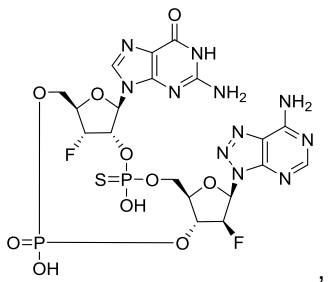


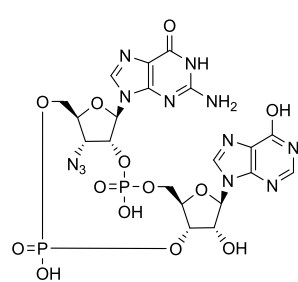
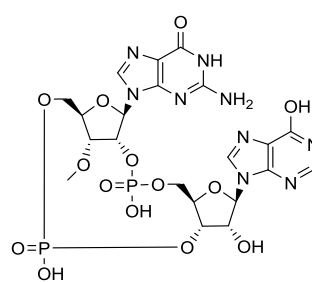
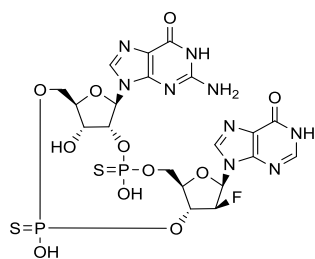
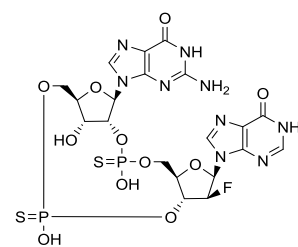
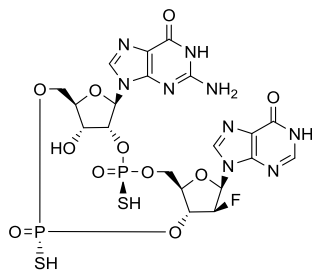
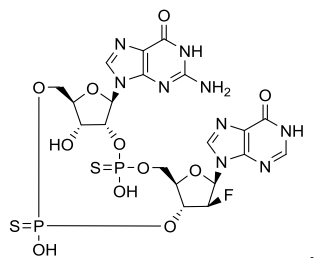
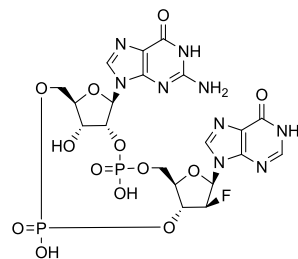
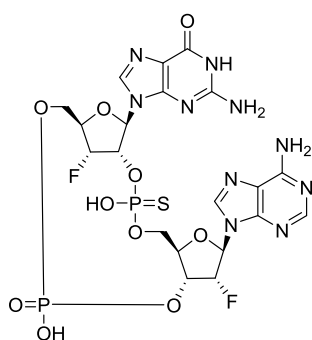
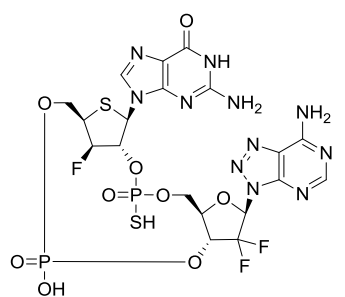
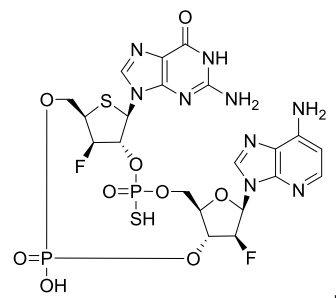
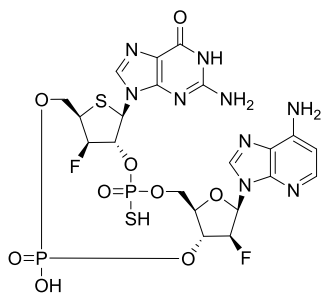
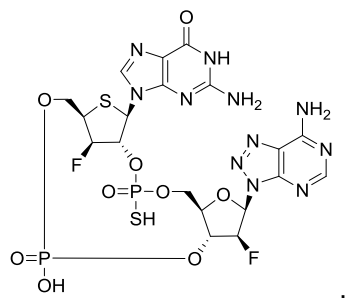
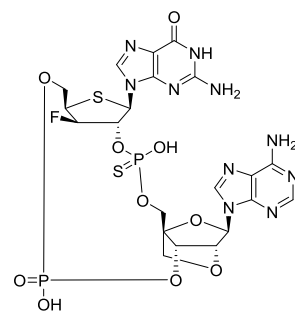
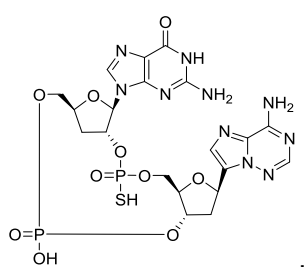
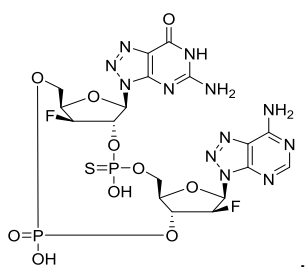




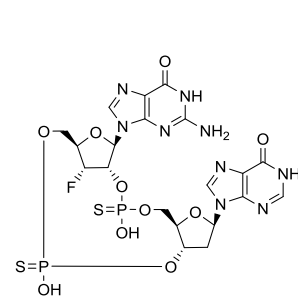
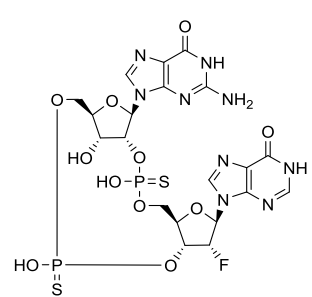
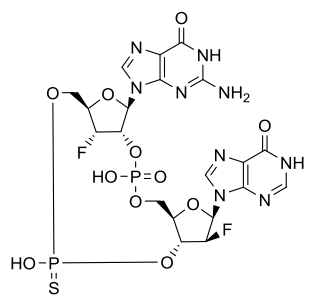


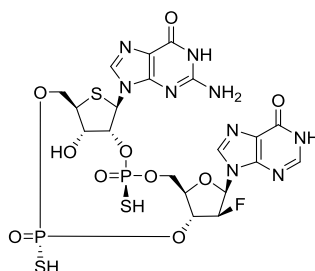
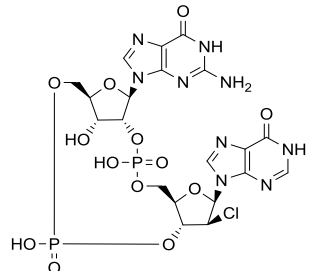
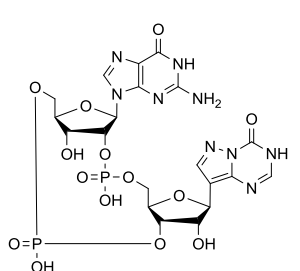
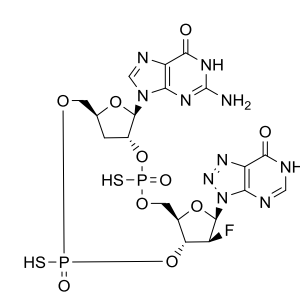
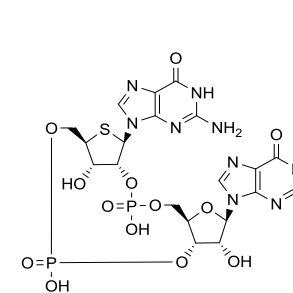
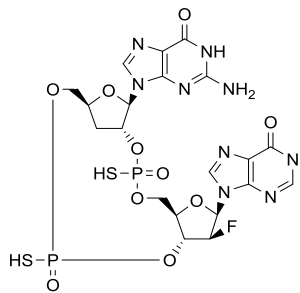
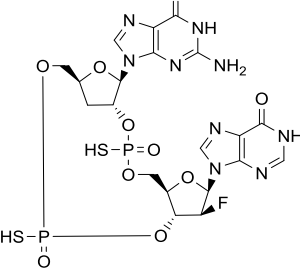
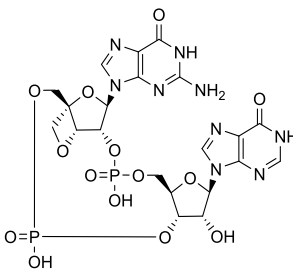
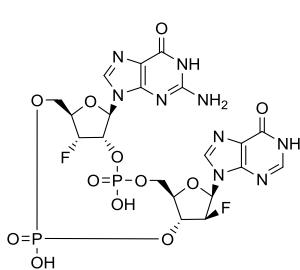
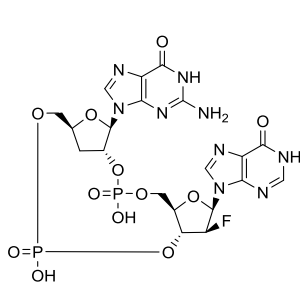
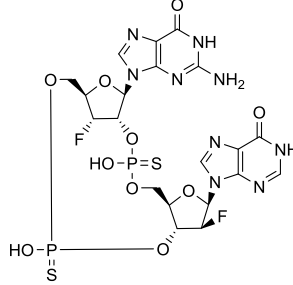
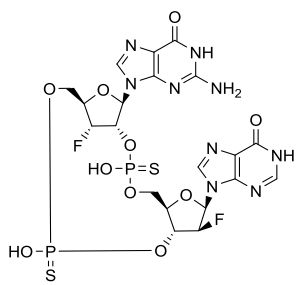
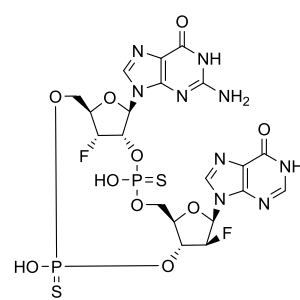
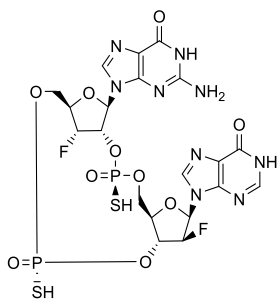
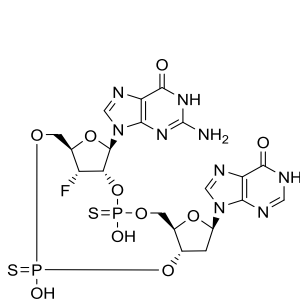
5



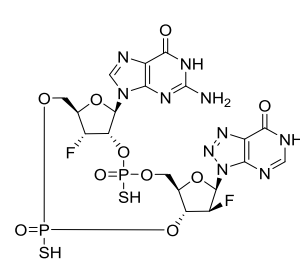
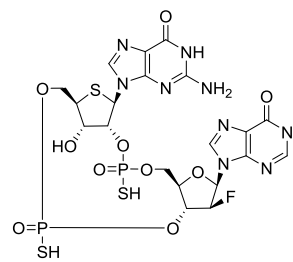
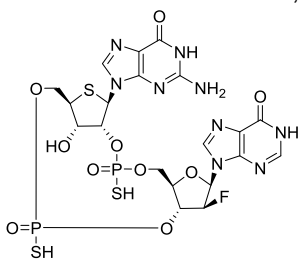


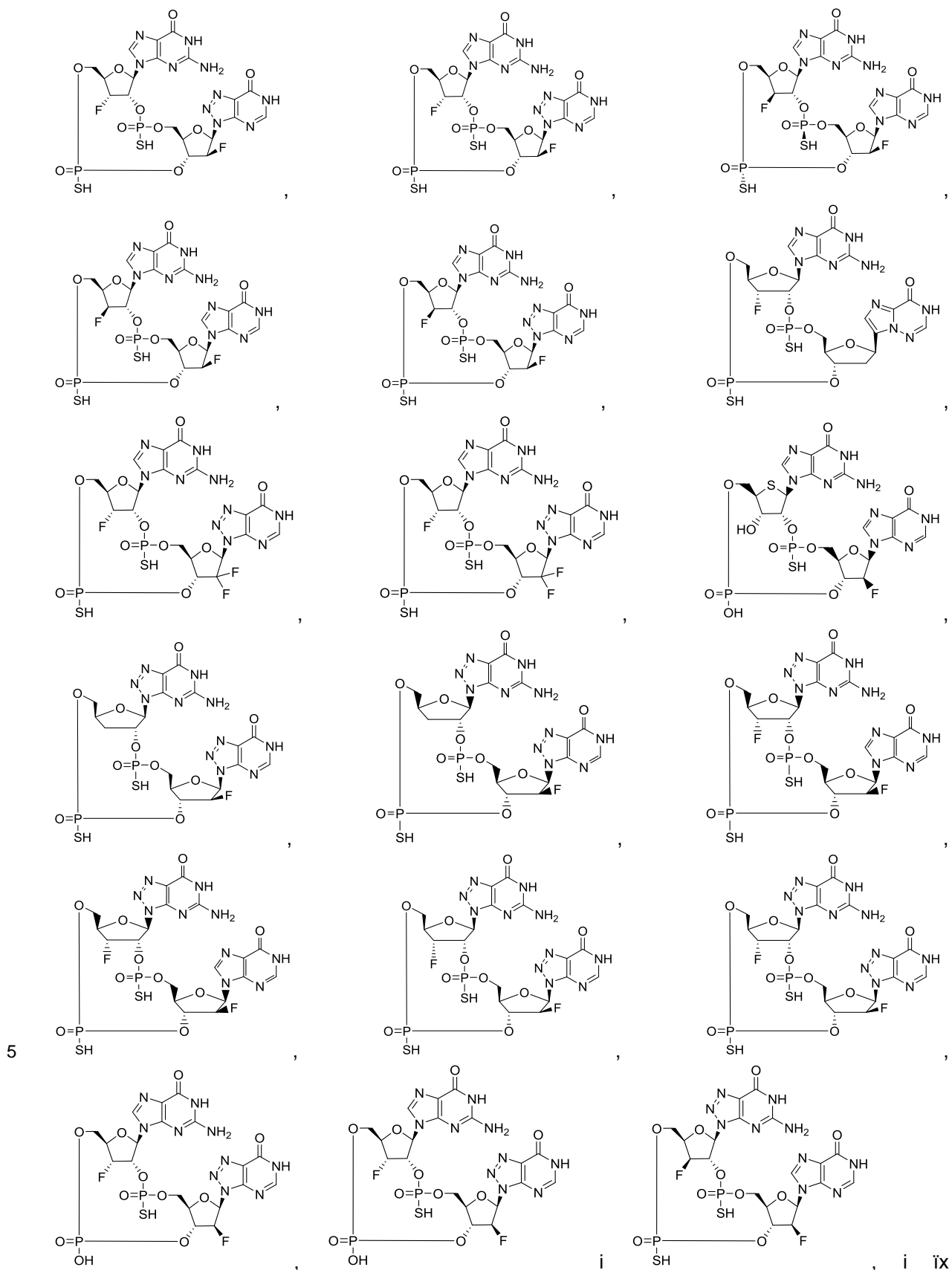
5

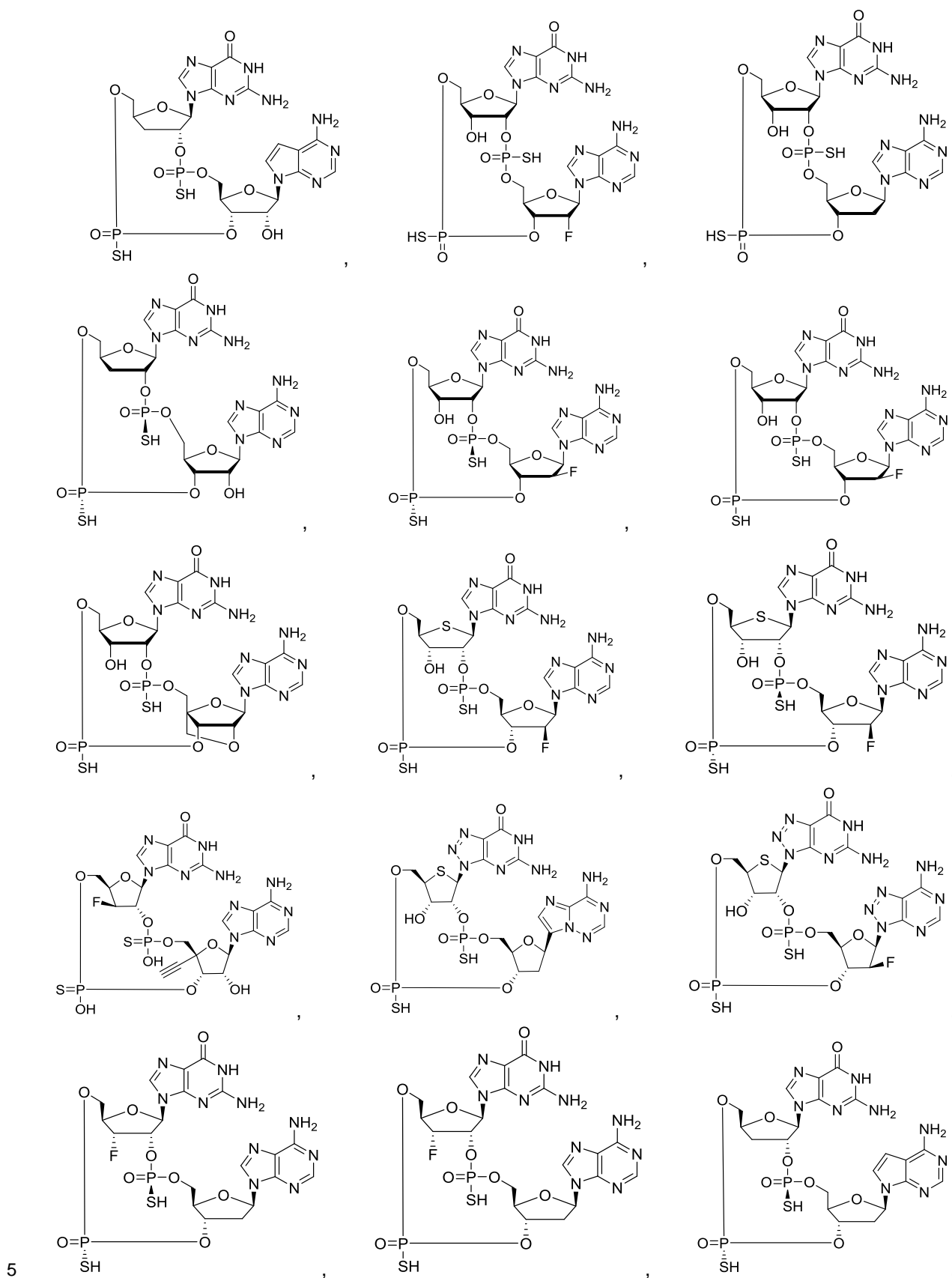


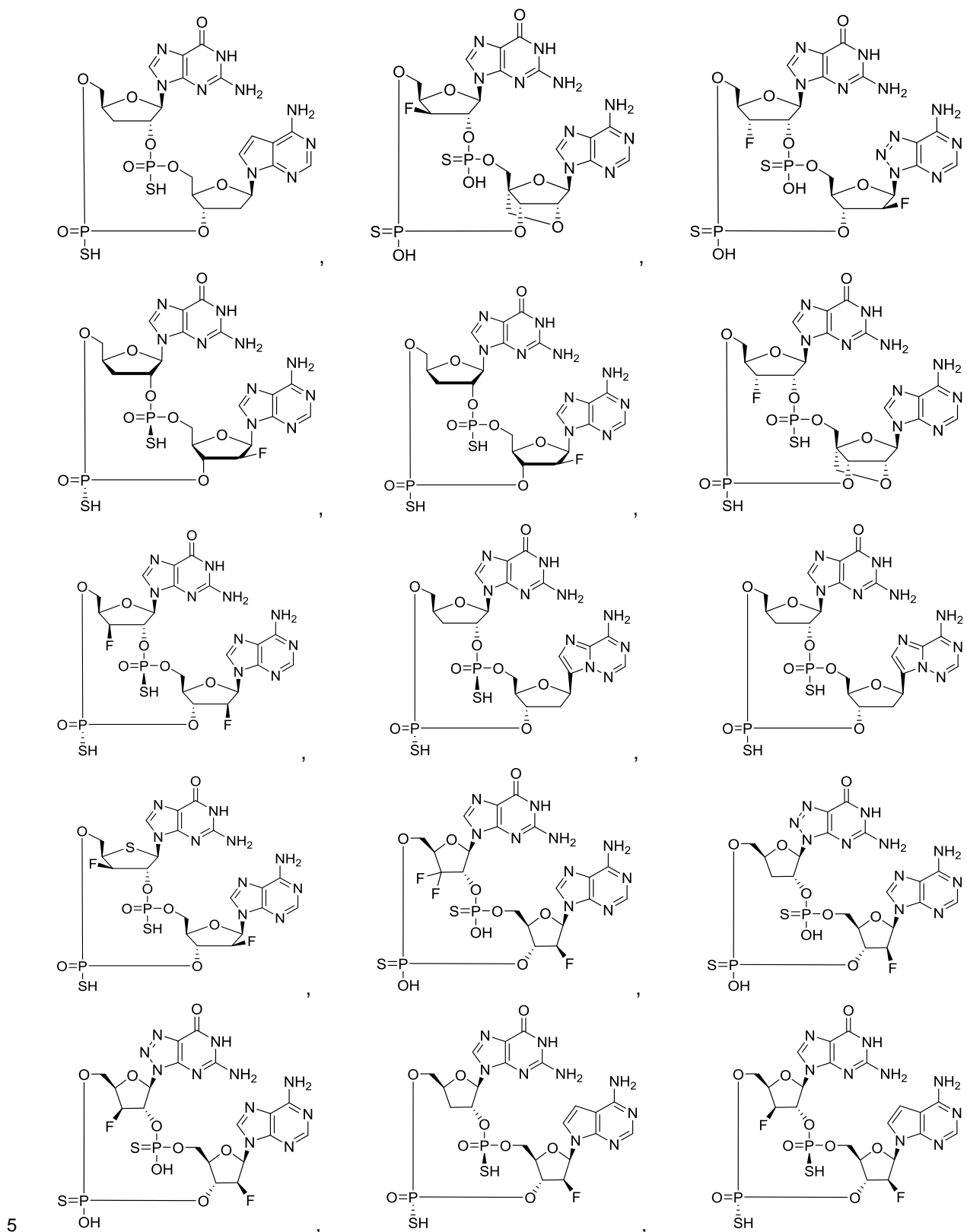


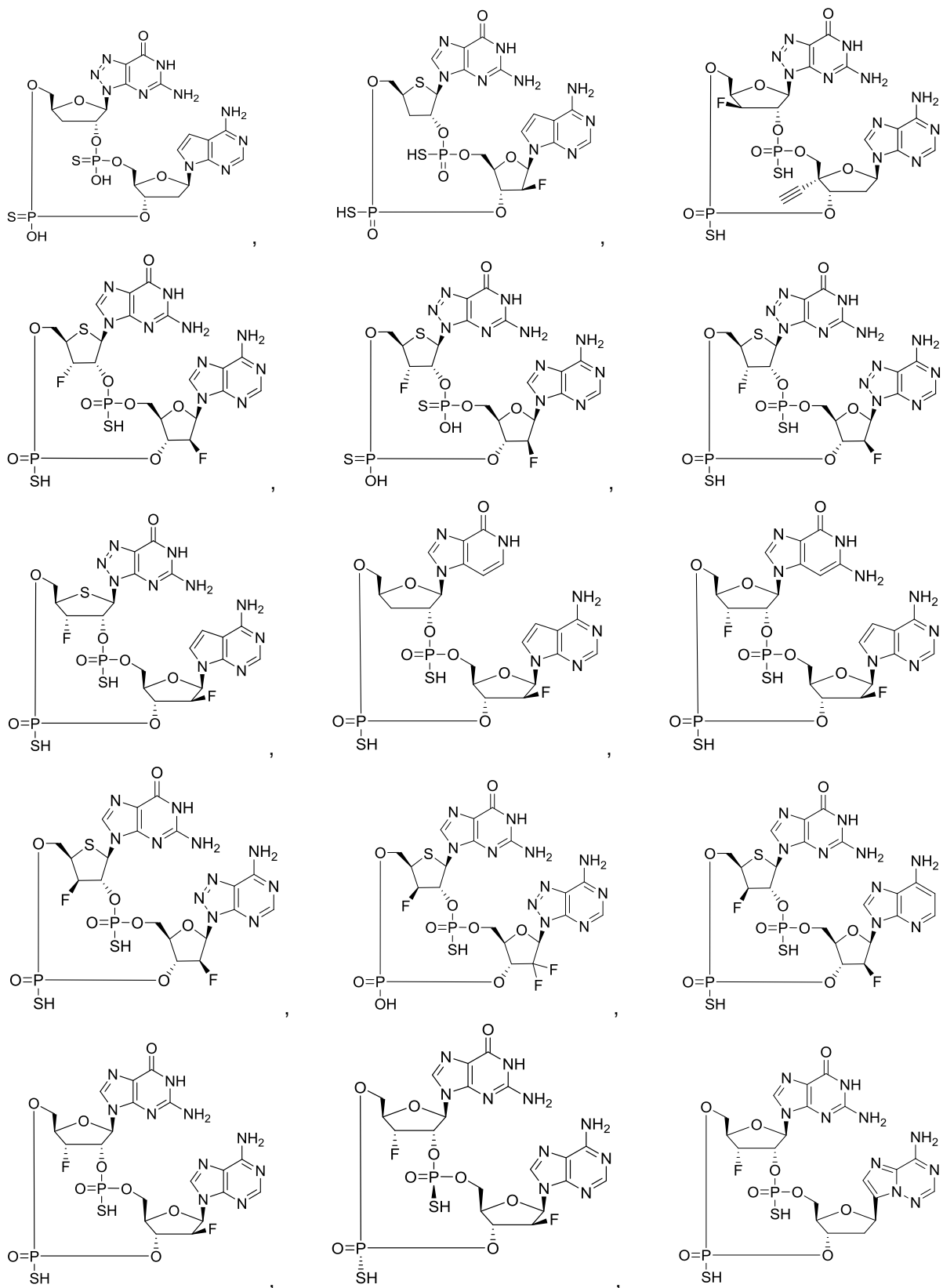
5



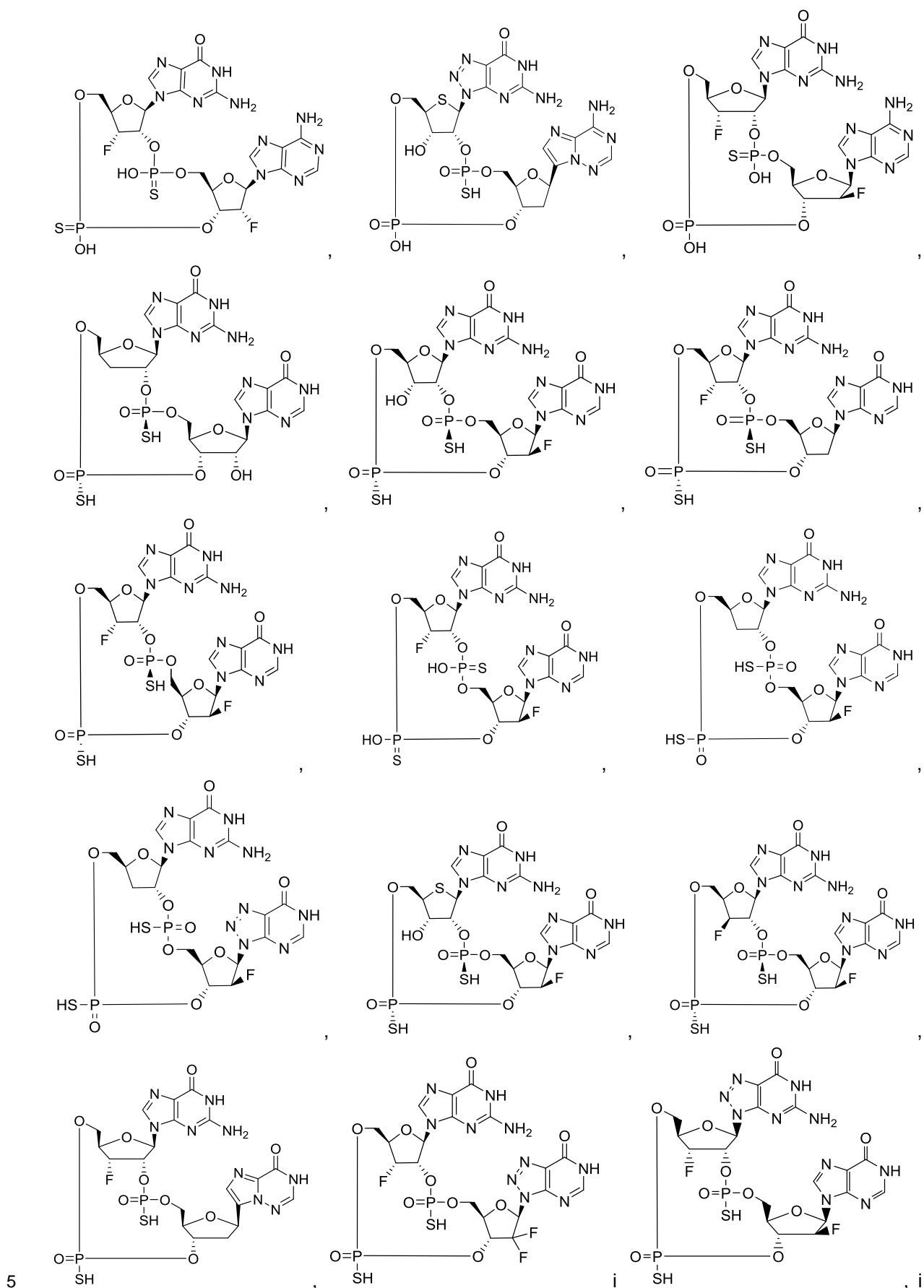




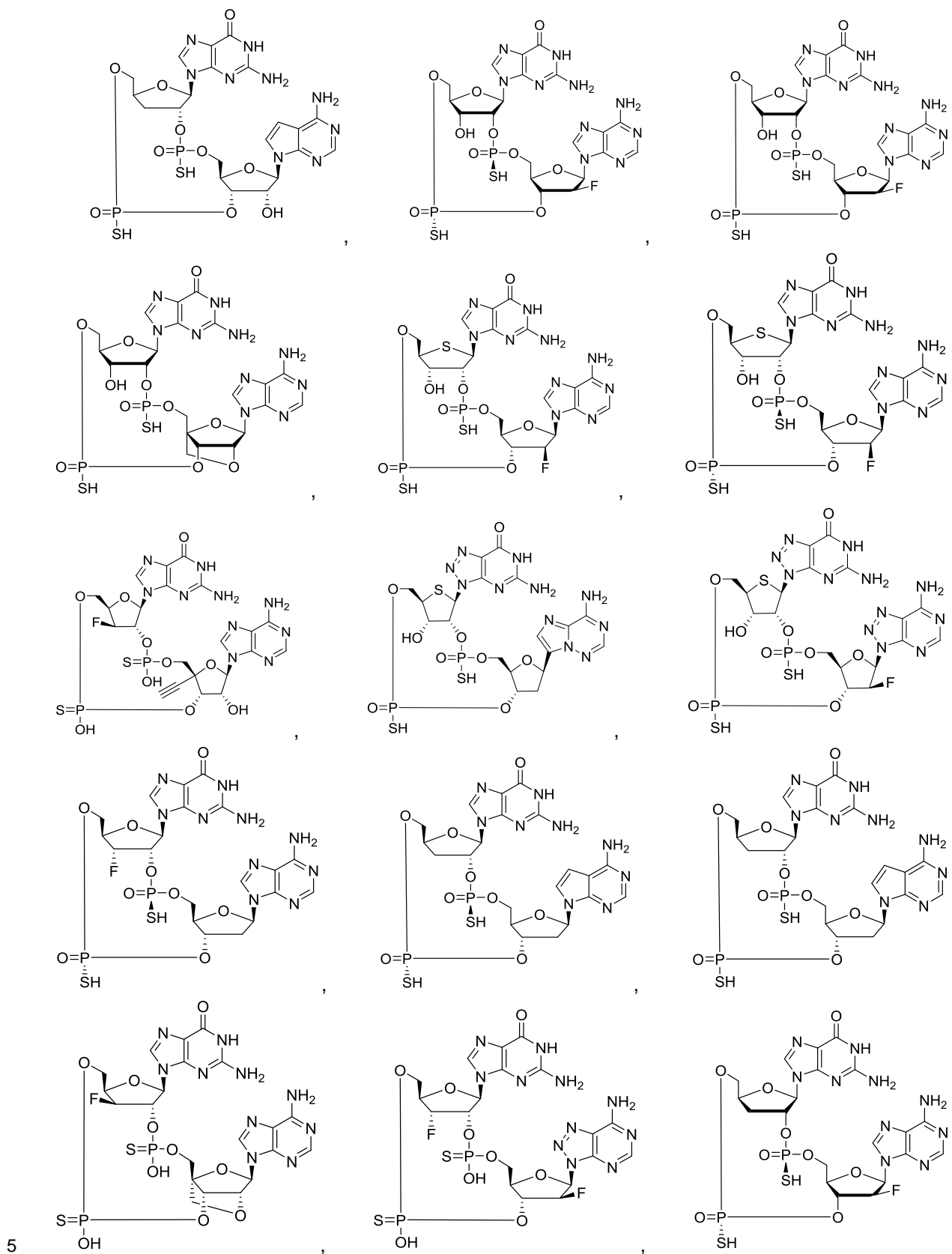


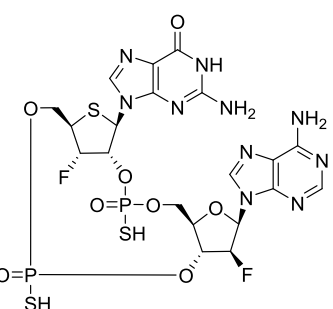
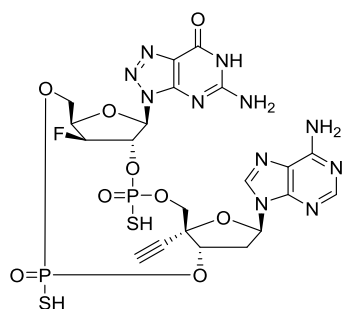
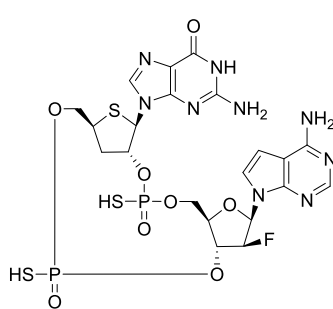
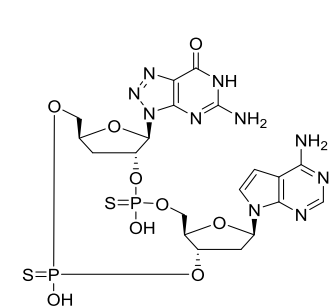
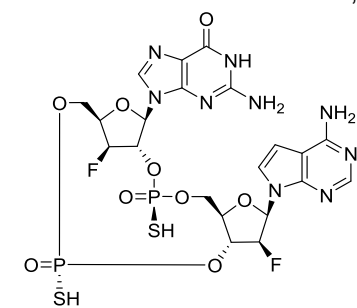
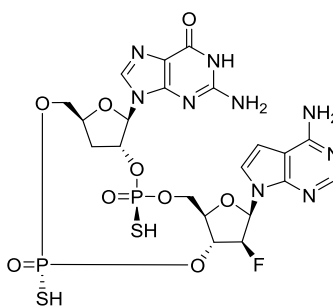
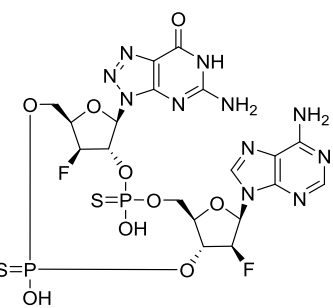
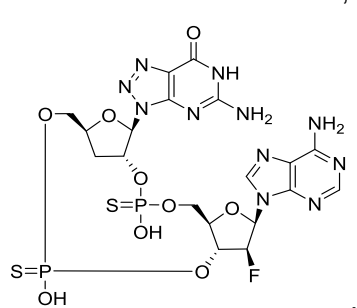
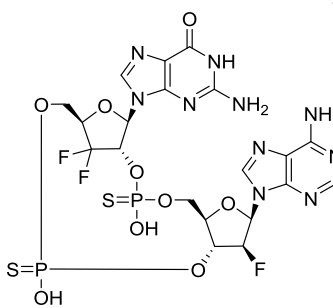
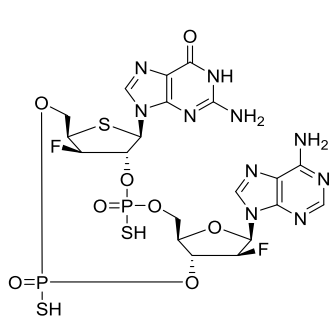
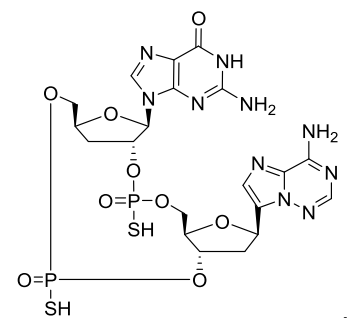
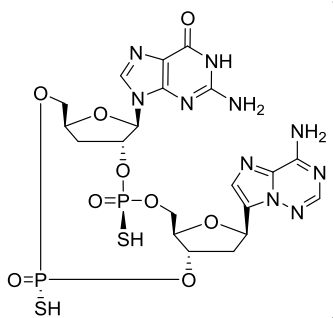
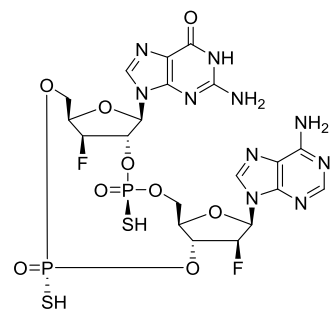
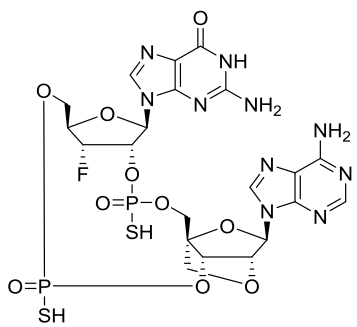
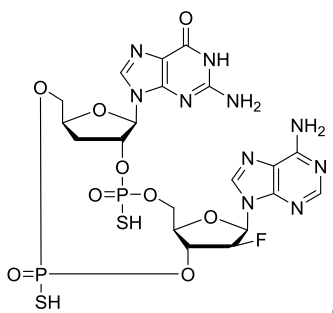


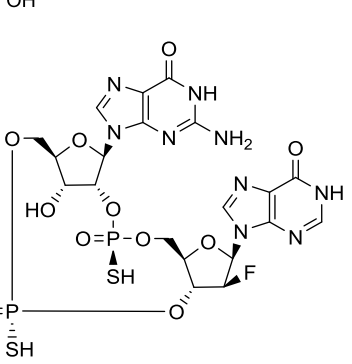
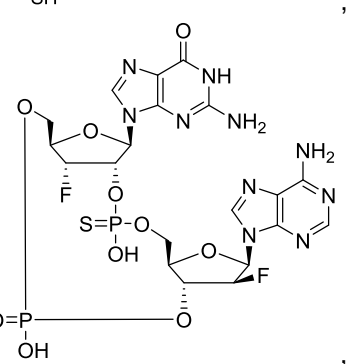
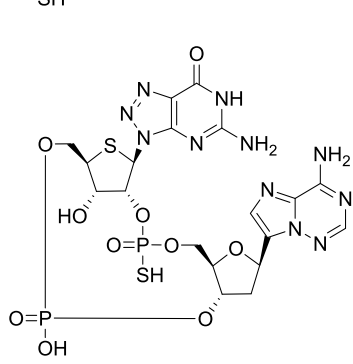
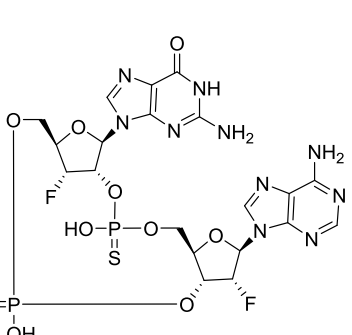
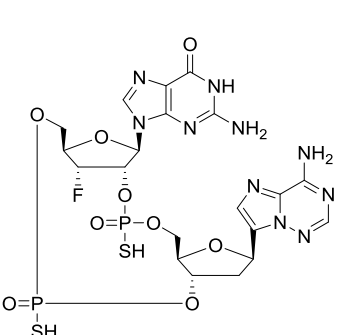
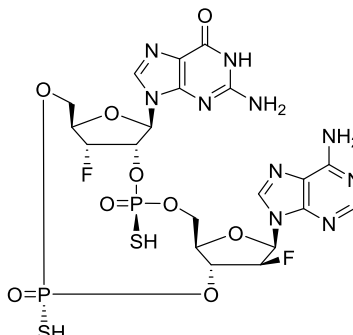
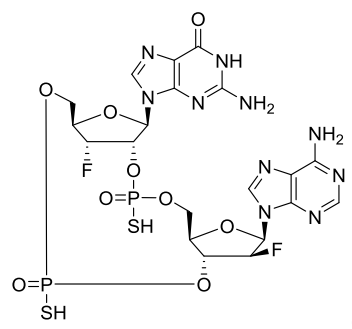
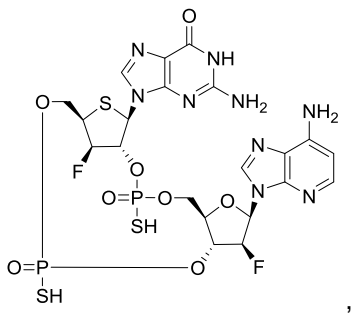
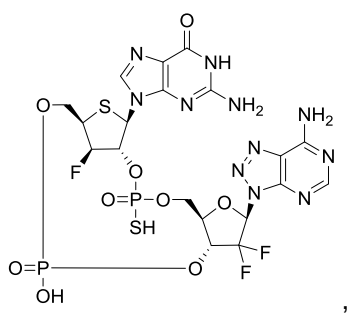
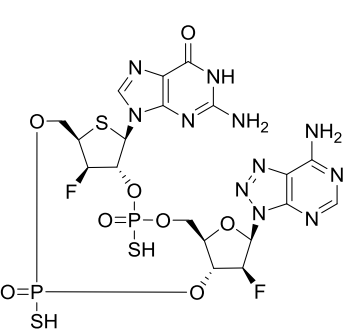
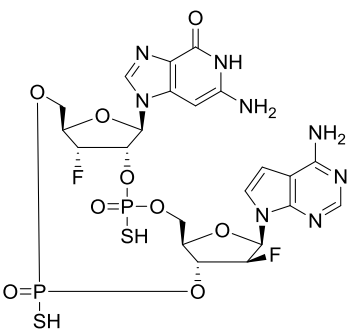
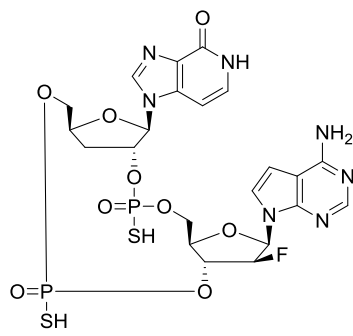
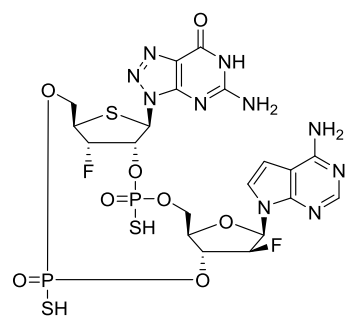
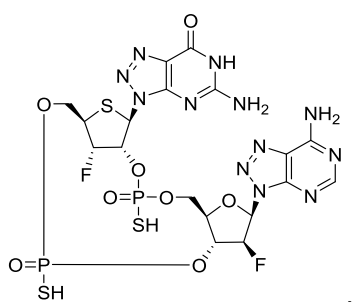
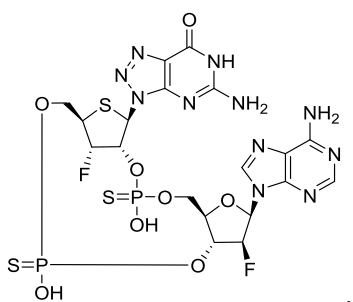


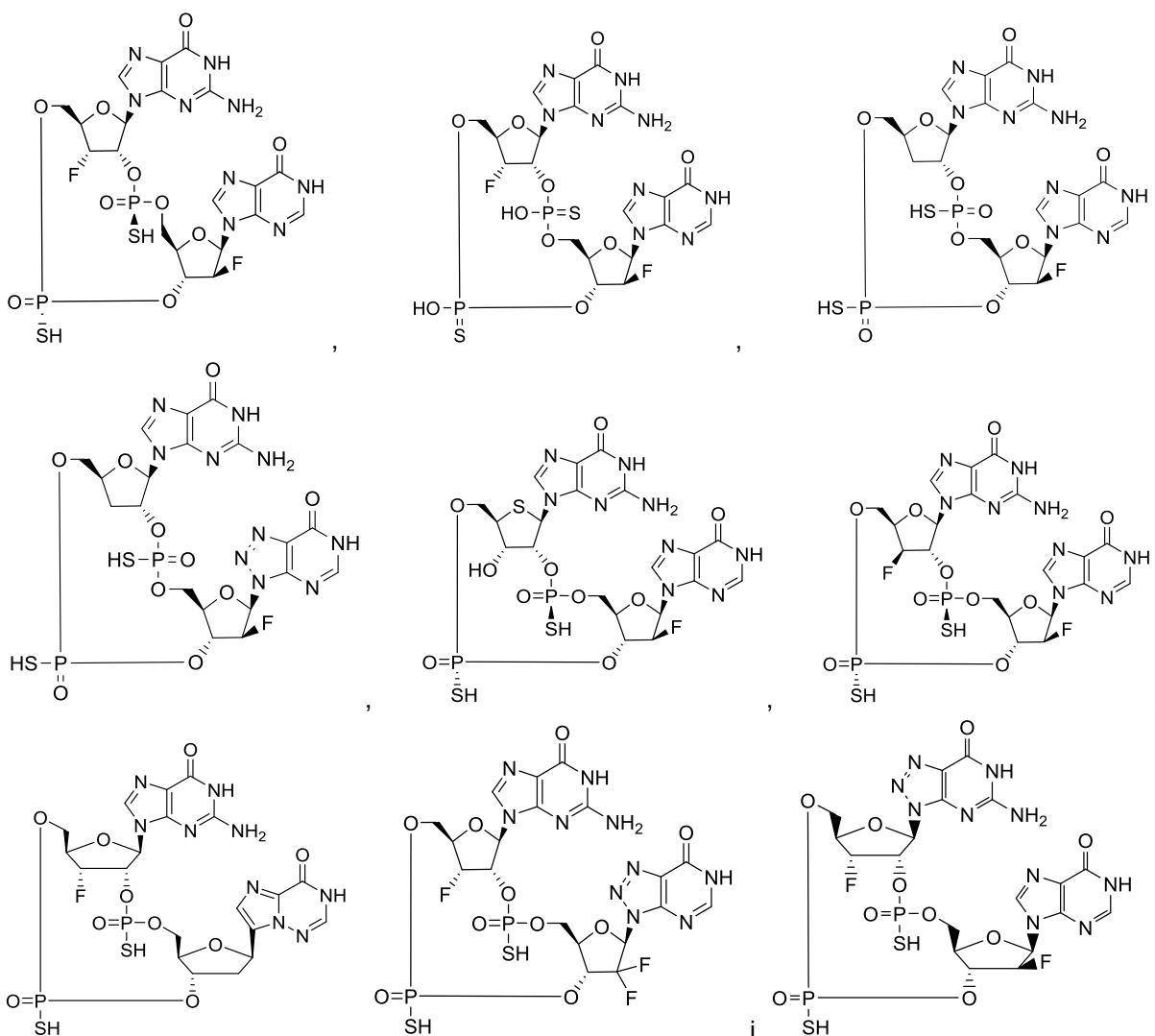


їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків. У більш конкретних аспектах цього варіанта здійснення сполуку вибирають із групи, що складається з:

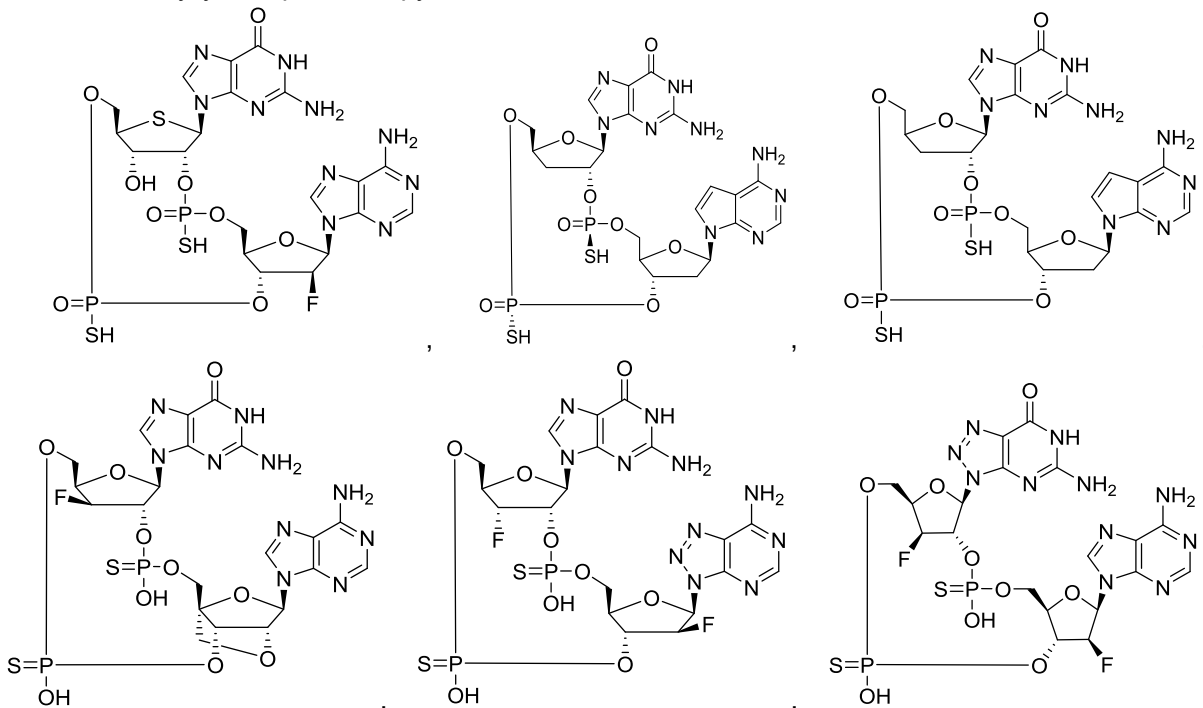


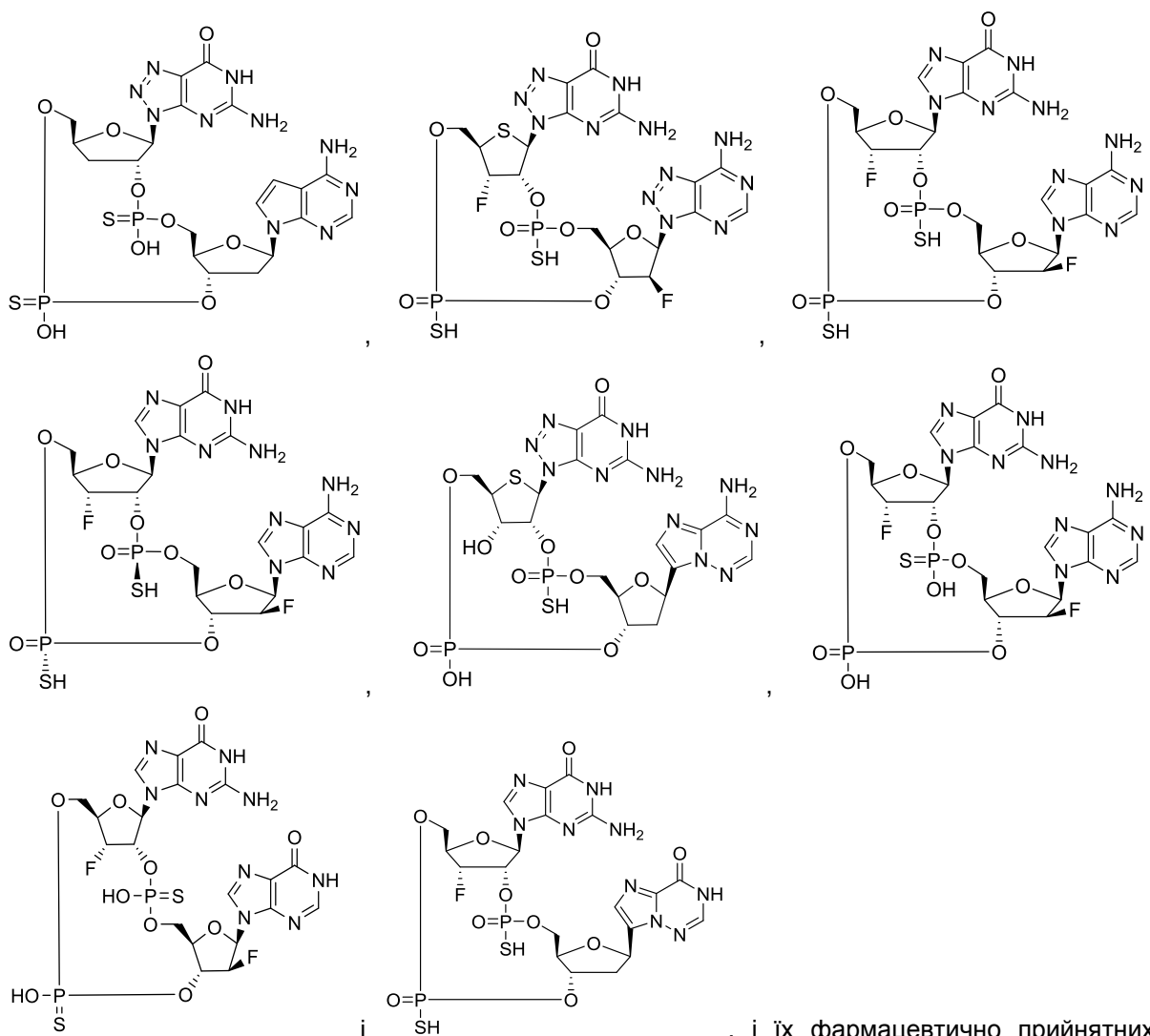






їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків. У ще більш конкретних аспектах сполуку вибирають із групи, що складається з:





, і їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків.

5 В іншому варіанті здійснення для сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і сполук загальної формули (I''), кожне зі значень Base<sup>1</sup>, Base<sup>2</sup>, Y, Y<sup>a</sup>, X<sup>a</sup>, X<sup>a1</sup>, X<sup>b</sup>, X<sup>b1</sup>, X<sup>c</sup>, X<sup>c1</sup>, X<sup>d</sup>, X<sup>d1</sup>, R<sup>1</sup>, R<sup>1a</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>2a</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>4a</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>6a</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>9</sup> і R<sup>10</sup> вибирають незалежно одне від одного.

10 В іншому варіанті здійснення винаходу сполуку за винаходом вибирають із наведених як приклад сполук, зображених нижче в прикладах 1-348.

Інші варіанти здійснення даного винаходу включають наступні:

(а) фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість сполуки загальної формули (I) або сполуки загальної формули (I'), або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків і фармацевтично прийнятний носій;

15 (b) фармацевтичну композицію (а), яка також містить другий терапевтичний агент, вибраний із групи, що складається з агоністів STING, противірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імунomodulatorів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хімотерапевтичних агентів;

20 (с) фармацевтичну комбінацію, яка являє собою (i) сполуку загальної формули (I) або сполуку загальної формули (I'), або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, і (ii) другий терапевтичний агент, вибраний із групи, що складається з агоністів STING, противірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імунomodulatorів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хімотерапевтичних агентів; де сполуку загальної формули (I) або сполуку загальної формули (I'), або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки і другий терапевтичний агент застосовують у кількості, при якій зазначена комбінація є ефективною для індукування у пацієнта імунної відповіді;

(е) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або сполуки загальної формули (I'), або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату, сольвату або проліків;

5 (f) спосіб індукування імунної відповіді у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості композиції за (а), композиції за (b) або комбінації за (с);

(g) спосіб індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або сполуки загальної формули (I'), або сполуки загальної формули (I'');

10 (h) спосіб індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості композиції за (а), композиції за (b) або комбінації за (с);

15 (i) спосіб індукування STING-залежного продукування цитокінів у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або сполуки загальної формули (I'), або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату, сольвату або проліків;

(j) спосіб індукування STING-залежного продукування цитокінів у пацієнта, який включає введення суб'єкту ефективної кількості композиції за (а), композиції за (b) або комбінації за (с);

20 (k) спосіб лікування порушення клітинної проліферації у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I) або сполуки загальної формули (I'), або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятої солі, гідрату, сольвату або проліків;

(l) спосіб за (k), де порушення клітинної проліферації являє собою рак;

25 (m) спосіб лікування порушення клітинної проліферації у суб'єкта, який включає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості фармацевтичної композиції за (а), композиції за (b) або комбінації за (с);

(n) спосіб за (m), де порушення клітинної проліферації являє собою рак.

Даний винахід також включає сполуку за даним винаходом для застосування (i) в, (ii) як лікарського засобу для або (iii) у виробництві лікарського засобу для: (а) індукування імунної відповіді у пацієнта або (b) індукування STING-залежного продукування цитокінів у пацієнта. У цих застосуваннях сполука за даним винаходом необов'язково можуть використовуватися в комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами, вибраними з агоністів STING, протівірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інших імуномодуляторів, ліпідів, ліпосом, пептидів, протиракових і хіміотерапевтичних агентів.

35 Інші додаткові варіанти здійснення даного винаходу включають фармацевтичні композиції, комбінації і способи, наведені в зазначених вище пунктах (а)-(n), і застосування, зазначене в попередньому параграфі, де сполука за даним винаходом, використовувана в даній заявці, являє собою сполуку за одним з варіантів здійснення, аспектів, класів, підкласів або ознак описаних вище сполук. У всіх цих варіантах здійснення сполука необов'язково може бути використана у формі придатної фармацевтично прийнятої солі, гідрату, сольвату або проліків.

40 Що стосується варіантів здійснення наведеної вище сполуки, слід розуміти, що кожний варіант здійснення може бути об'єднаний з одним або більше іншими варіантами здійснення тією мірою, у якій така комбінація забезпечує стабільну сполуку і знаходиться у відповідності з описом цих варіантів здійснення. Також слід розуміти, що варіанти здійснення композицій і способів, наведених у зазначені вище пунктах (а)-(n), слід розглядати як такі, що включають усі варіанти здійснення сполук, включаючи такі варіанти здійснення як результат комбінацій цих варіантів здійснення.

50 Термін "суб'єкт" (альтернативно згадуваний в даному описі як "пацієнт"), як використовується в даному описі, стосується тварини, переважно ссавця, такого як людина, чоловічого або жіночого роду, що є об'єктом лікування, спостереження або експерименту. Суб'єкт також може належати до одного або більше з корів, овець, кіз, коней, собак, кішок, кроликів, щурів, мишей, риб і птахів. У варіантах здійснення суб'єкт являє собою людину.

Використовуваний у даному описі термін "імунна відповідь" стосується одного або більше із наступного: специфічної імунної відповіді, неспецифічної імунної відповіді, обох специфічної і неспецифічної імунних відповідей, вродженої відповіді, первинної імунної відповіді, набутого імунітету, вторинної імунної відповіді, імунної відповіді пам'яті, активації імунних клітин, проліферації імунних клітин, диференціації імунних клітин і експресії цитокінів. У деяких варіантах здійснення сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки вводять у комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами, включаючи

вакцини, призначені для стимуляції імунної відповіді до однієї або більше заданих протівірусних сполук, антигени, ад'юванти, антагоністи сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інші імуномодулятори, ліпіди, ліпосоми, пептиди, протиракові і хіміотерапевтичні агенти і т. д. У деяких варіантах здійснення сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки вводять у комбінації з однією або більше додатковими композиціями, які включають вакцини, призначені для стимуляції імунної відповіді до однієї або більше заданих протівірусних сполук, антигени, ад'юванти, антагоністи сигнальних шляхів CTLA-4 і PD-1 і інші імуномодулятори, ліпіди, ліпосоми, пептиди, протиракові і хіміотерапевтичні агенти і т. д.

#### Сполуки

Термін "алкіл" стосується насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з моновалентним лінійним або розгалуженим ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні. Так, наприклад, "C<sub>1-6</sub>-алкіл" (або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкіл") належить до будь-якого з алкілів: ізомерів гексилу і пентилу, а також н-, ізо-, втор- і трет-бутилу, н- і ізопропілу, етилу і метилу. Як інший приклад, "C<sub>1-4</sub>-алкіл" належить до н-, ізо-, втор- і трет-бутилу, н- і ізопропілу, етилу і метилу.

Як використовується в даній заявці, термін "алкілен" стосується насиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з бівалентним лінійним ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні.

Як використовується в даній заявці, термін "алкеніл" стосується ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з моновалентним лінійним або розгалуженим ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні, що містить один або більше подвійних зв'язків.

Як використовується в даній заявці, термін "алкенілен" стосується ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з бівалентним лінійним ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні, що містить один або більше подвійних зв'язків.

Як використовується в даній заявці, термін "алкініл" стосується ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з моновалентним лінійним або розгалуженим ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні, що містить один або більше потрійних зв'язків.

Як використовується в даній заявці, термін "алкінілен" стосується ненасиченого аліфатичного вуглеводневого радикала з бівалентним лінійним ланцюгом з кількістю атомів вуглецю в заданому діапазоні, що містить один або більше потрійних зв'язків.

Термін "галоген" (або "гало") стосується фтору, хлору, бромі і йоду (альтернативно позначуваних як фторо, хлоро, бромо і йодо або F, Cl, Br і I).

Термін "галогеналкіл" стосується визначеної вище алкільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном. Так, наприклад, "C<sub>1-6</sub>-галогеналкіл" (або "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкіл") стосується описаної вище C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> лінійної або розгалуженої алкільної групи з одним або більше замісниками, що являють собою галоген. Термін "фторалкіл" має аналогічне значення, за винятком того, що замісники, які являють собою галоген, обмежені фтором. Придатні фторалкіли включають ряд (CH<sub>2</sub>)<sub>0-4</sub>CF<sub>3</sub> (тобто трифторметил, 2,2,2-трифторетил, 3,3,3-трифторн-пропіл і т. д.).

Використовуваний у даному описі термін "галогеналкеніл" стосується описаної вище алкенільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном.

Використовуваний у даному описі термін "галогеналкініл" стосується описаної вище алкінільної групи, у якій один або більше атомів водню заміщені галогеном.

Використовуваний у даному описі термін "спіроцикл" або "спіроциклічне кільце" стосується бічної циклічної групи, утвореної замісниками на одному атомі. Наприклад, у загальній формулі (I) спіроцикл може бути утворений R<sup>2a</sup> і R<sup>3</sup>.

Якщо явно не зазначене інше, усі наведені в даному описі діапазони є закритими; тобто діапазон включає значення верхньої і нижньої меж діапазону, а також усі значення між ними. Як приклад, діапазони температур, відсотків, діапазони еквівалентів і т. п., описані в даній заявці, включають верхню і нижню межі діапазону і будь-яке значення в континуумі між ними. Числові значення, наведені в даному описі, і використання терміна "приблизно" можуть включати зміни  $\pm 1\%$ ,  $\pm 2\%$ ,  $\pm 3\%$ ,  $\pm 4\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 15\%$  і  $\pm 20\%$  і їх числові еквіваленти.

Використовуваний у даному описі термін "один або більше" елементів включає один елемент, вибраний зі списку, а також суміші двох або більше елементів, вибраних зі списку.

У сполуках загальної формули (I), сполуках загальної формули (I') і сполуках загальної формули (I'') атоми можуть бути присутні у своєму природному ізотопному складі або один або більше атомів можуть бути штучно збагачені конкретним ізотопом, що має таке ж атомне число, але інші атомну масу або масове число, які відрізняються від атомної маси або масового числа, що переважно зустрічаються в природі. Дане розкриття має на увазі включення всіх придатних



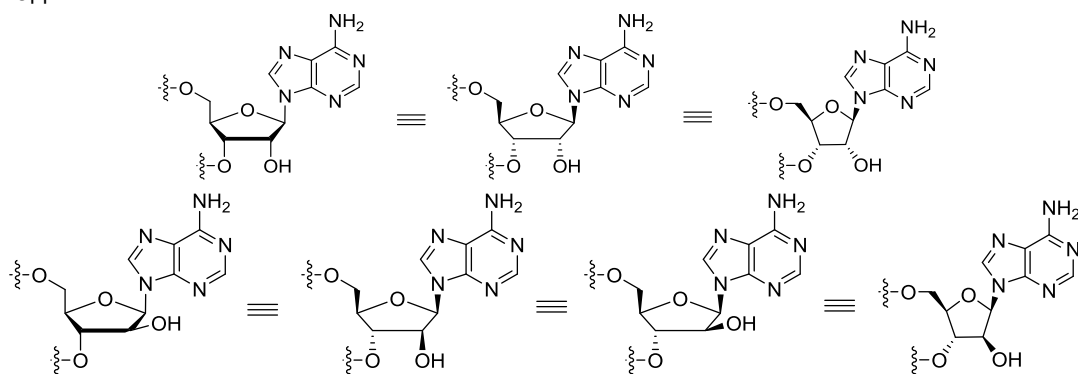
ізотопних варіантів сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і сполук загальної формули (I''). Наприклад, різні ізотопні форми водню (H) включають протій ( $^1\text{H}$ ) і дейтерій ( $^2\text{H}$ ). Протій є переважним ізотопом водню, виявленим у природі. Збагачення дейтерієм може забезпечити певні терапевтичні переваги, такі як збільшення періоду напіввиведення *in vivo* або зменшення дозування, або може забезпечити сполуку, корисну як стандарт для характеристики біологічних зразків. Ізотопно збагачені сполуки в загальній формулі (I) можуть бути одержані без надмірного експериментування з використанням загальноприйнятих способів, добре відомих фахівцям у даній галузі, або способів, аналогічних способам, описаним у схемах і прикладах даного винаходу, з використанням придатних ізотопно збагачених реагентів і/або проміжних сполук.

У конкретних варіантах здійснення сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і сполук загальної формули (I''), сполуки є ізотопно збагаченими дейтерієм. В аспектах цих варіантів здійснення один або більше із  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^{1a}$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^{2a}$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^{4a}$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^{6a}$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^{7a}$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^{8a}$ ,  $\text{R}^9$  і  $\text{R}^{10}$  можуть бути дейтерієм.

Як показано в загальних структурних формулах і структурах конкретних сполук, наведених у даному описі, пряма лінія в хіральному центрі включає обидва (R) і (S) стереоізомери і їх суміші. Також, якщо не визначене інше (наприклад, 100 % очищена сполука), посилання на конкретну стереохімію в певному положенні визначає сполуку, що має зазначену стереохімію, але не виключає наявності стереоізомерів, що мають іншу стереохімію в зазначеному положенні.

Перерахування або опис конкретної сполуки у формулі винаходу (тобто ряду) без конкретного позначення стереоконфігурації або з таким позначенням для менше ніж всіх хіральних центрів означає включення рацематів, рацемічні суміші, кожний індивідуальний енантіомер, суміш діастереоізомерів і кожний окремий діастереомер сполуки, причому такі форми можливі завдяки наявності одного або більше асиметричних центрів. Розділення суміші стереоізомерів може бути виконане на проміжній стадії синтезу сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I''), або розділення може бути виконане після одержання кінцевого рацемічного продукту. Абсолютна стереохімія може бути визначена методом рентгенівської кристалографії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які при необхідності піддають дериватизації реагентом, що містить стереогенний центр відомої конфігурації. Альтернативно, абсолютна стереохімія може бути визначена методом спектроскопії вібраційного кругового дихроїзму (VCD). Даний винахід включає всі такі ізомери, а також солі, сольвати (які включають гідрати) і сольватовані солі таких рацематів, енантіомерів, діастереомерів і таутомерів і їх суміші.

Фахівці в даній галузі розуміють, що хіральні сполуки, зокрема цукри, можуть бути представлені декількома різними способами, які є еквівалентними. Фахівці в даній галузі також розуміють, що ідентичність і регіохімічне положення замісників на рибозі можуть мінятися в широких межах і що незалежно від замісника застосовуються одні і ті ж принципи стереохімічної еквівалентності. Необмежувальні приклади такої еквівалентності включають наведені нижче приклади:



#### Солі

Описані в даній заявці сполуки, що мають відповідні функціональні групи, можуть бути представлені у вигляді солей. Приклади таких сполук описані в даній заявці з посиланням на можливі солі. Таке посилання призначене тільки для ілюстрації. Додаткові варіанти здійснення включають солі будь-яких описаних у даній заявці сполук, що мають відповідні групи.

Фармацевтично прийнятні солі можуть бути використані зі сполуками для лікування пацієнтів. Однак солі, що не є фармацевтичними, можуть бути корисні при одержанні проміжних сполук.

Фармацевтично прийнятні солі придатні для введення пацієнту, переважно людині. Придатні солі включають солі приєднання кислоти, які можуть бути одержані, наприклад, шляхом змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятої кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, оцтова кислота, трифтороцтова кислота або бензойна кислота. Сполуки, що містять кислотний фрагмент, можуть бути змішані з придатними фармацевтично прийнятними солями для одержання, наприклад, солей лужних металів (наприклад, солей натрію або калію), солей лужноземельних металів (наприклад, солей кальцію або магнію) і солей, утворених з придатними органічними лігандами, такими як солі четвертинного амонію. Крім того, у випадку присутності кислотної (-COOH) або спиртової групи можуть бути використані фармацевтично прийнятні складні ефіри для модифікації розчинності або гідролізу сполуки.

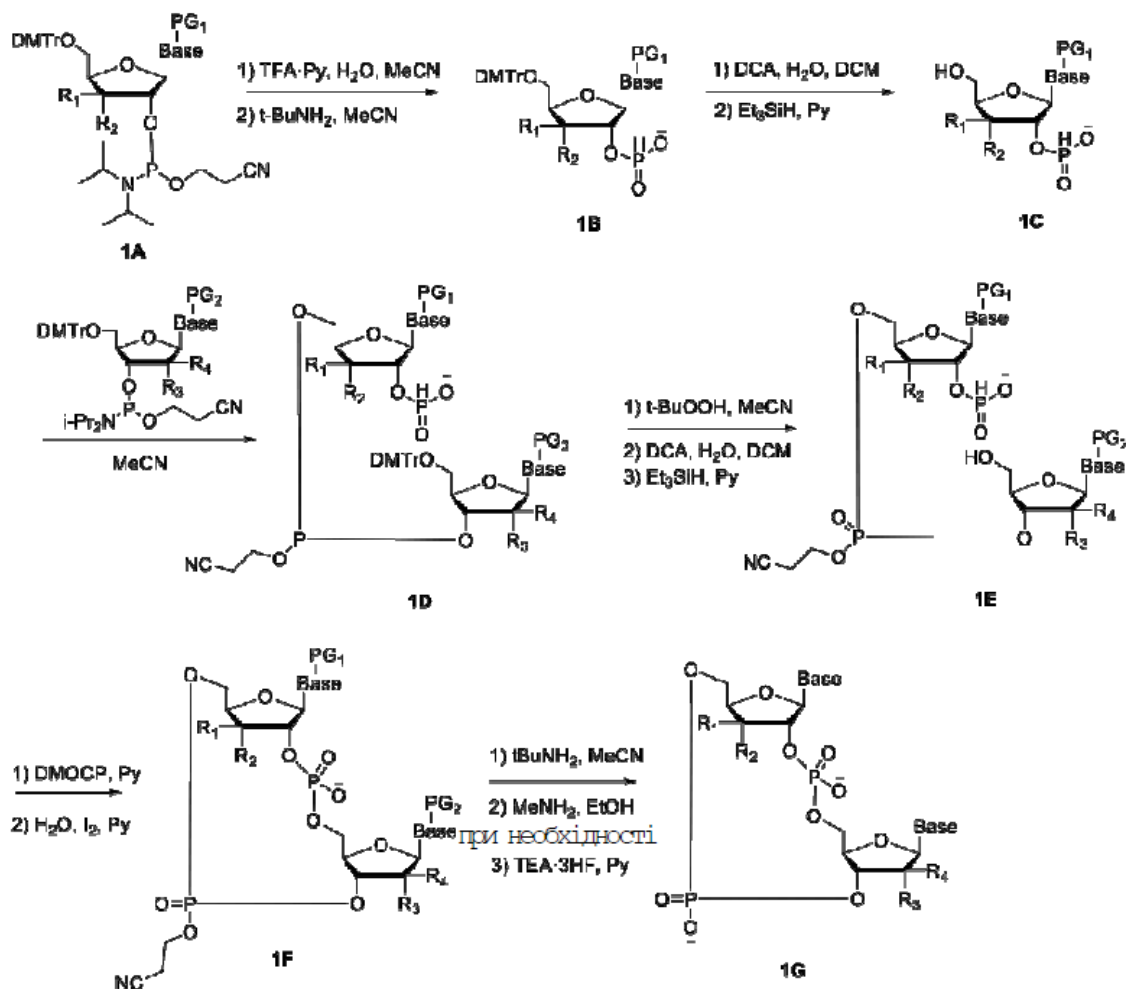
#### Способи одержання сполук

Декілька способів одержання сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') і сполук загальної формули (I'') або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків описані в наведених нижче схемах і прикладах. Вихідні матеріали і проміжні сполуки одержують із комерційних джерел, за допомогою відомих процедур або проілюстровані іншим способом. У деяких випадках порядок виконання етапів у реакційних схемах може бути змінений для полегшення реакції або для запобігання утворенню небажаних продуктів реакції.

#### Спосіб 1

Один зі способів одержання прикладів винаходу докладно показано на схемі 1. Ця процедура є відповідною модифікацією раніше описаної процедури синтезу циклічних динуклеотидів (Barbara L. Gaffney et al., One-Flask Syntheses of c-di-Gmp and the [Rp, Rp] and [Rp, Sp] Thiophosphate Analogues, 12 Org. Lett. 3269-3271 (2010)). Процедура починається з модифікованого рибонуклеозиду з нуклеотидною основою, аміногрупа якого відповідним чином захищена алкільною або фенілкарбонільною групою, фосфорамідитним зв'язком у положенні 2'-О і DMTг-ефіром у положенні 5'-О. Його обробляли водним розчином TFA/піридину, а потім трет-бутиламином для перетворення 2'-фосфорамідитного фрагмента в Н-фосфонат. Потім DMTг-ефір видаляли в кислому середовищі. Забезпечували взаємодію одержаної 5'-гідроксильної групи з 3'-фосфорамідитними зв'язками повністю захищеного другого модифікованого рибонуклеозиду з одержанням циклізованої сполуки, яку відразу окиснювали трет-бутилгідропероксидом. Потім знімали захист із 5'-гідроксильної групи другого рибонуклеозиду, використовуючи дихлороцтову кислоту. Використовуючи 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфінану 2-оксид як реагент для реакції комбінації, Н-фосфонат у положенні 2'-О першого рибонуклеозиду піддавали взаємодії з 5'-ОН другого рибонуклеозиду з одержанням циклічного продукту, який відразу окиснювали водним розчином йоду. Для одержання необхідного циклічного нуклеотиду 1G використовували обробку трет-бутиламином і метиламіном, а також фторид-аніоном у випадку використання силільної захисної групи.

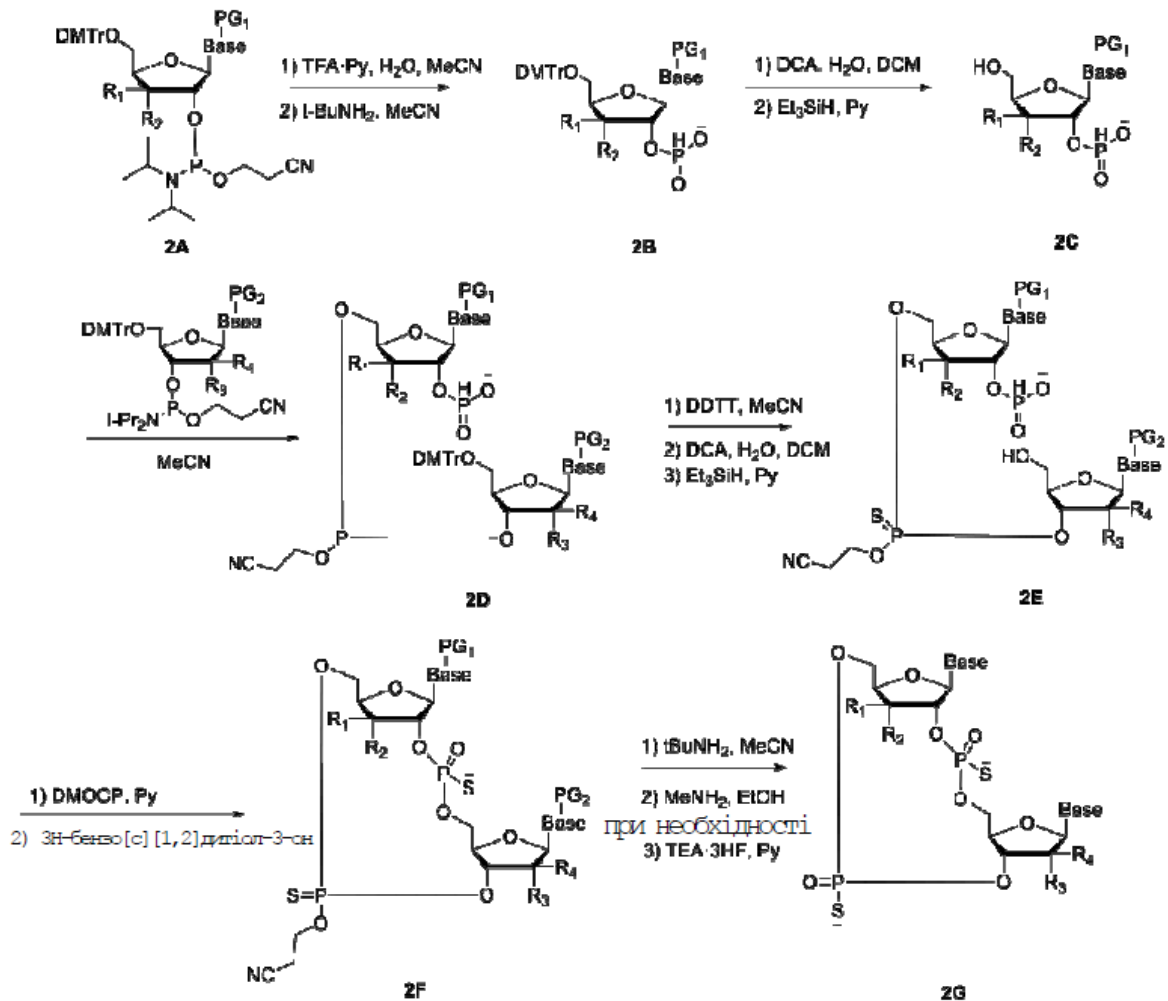
Схема 1



## Спосіб 2

- Інший спосіб одержання прикладів винаходу докладно показаний на схемі 2. Ця процедура є модифікацією схеми 1. Процедура починається з модифікованого рибонуклеозиду з нуклеотидною основою, аміногрупа якого захищена відповідним чином алкільною або фенолкарбонільною групою, фосфорамідитним зв'язком у положенні 2'-О і DMT-ефіром у положенні 5'-О. Його обробляли водним розчином TFA/піридину, а потім трет-бутиламином для перетворення 2'-фосфорамідитного фрагмента в Н-фосфонат. Потім DMT-ефір видаляли в кислому середовищі. Забезпечували взаємодію одержаної 5'-гідроксильної групи з 3'-фосфорамідитними зв'язками повністю захищеного другого модифікованого рибонуклеозиду з одержанням циклізованого сполуки, яку відразу перетворювали в тіоефір за допомогою (Е)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3Н-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідаміду. Потім знімали захист із 5'-гідроксильної групи другого рибонуклеозиду, використовуючи дихлороцтову кислоту. Використовуючи 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфінану 2-оксид як реагент для реакції комбінації, Н-фосфонат у положенні 2'-О першого рибонуклеозиду піддавали взаємодії з 5'-ОН другого рибонуклеозиду з одержанням циклічного продукту, який відразу перетворювали в тіоефір за допомогою 3Н-бензо[с][1,2]дитіол-3-ону. Для одержання необхідного циклічного динуклеотиду дифосфоротіоату 2G використовували обробку трет-бутиламином і метиламіном, а також фторид-аніоном у випадку використання силільної захисної групи.

Схема 2



## Способи застосування

Описані в даній заявці сполуки, що мають терапевтичне застосування, такі як сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і сполуки загальної формули (I''), і сполуки прикладів 1-348, можуть бути введені пацієнту для індукування імунної відповіді, індукування продукування STING-залежних цитокінів і/або індукування протипухлинної активності. Термін "введення" і його варіанти (наприклад, "вводити" сполуку) означає надання сполуки індивідууму, що потребує лікування. Коли сполука надається в комбінації з одним або більше іншими активними агентами (наприклад, протівірусними агентами, придатними для лікування ВІЛ-інфекції, або протипухлинними агентами для лікування раку), "введення" і його варіанти слід розуміти як такі, що включають одночасне і послідовне надання сполуки або солі і інших агентів.

Описані в даній заявці сполуки є агоністами STING і інгібіторами вірусної реплікації. Ці сполуки потенційно корисні для лікування захворювань або розладів, включаючи, без обмеження, порушення клітинної проліферації, такі як рак.

Порушення клітинної проліферації включають, без обмеження, рак. Приклади такого раку включають, без обмеження, гострий лімфобластний лейкоз; гострий мієлоїдний лейкоз; аденокарциному; СНІД-асоційовану лімфому; СНІД-асоційовані злоякісні новоутворення; рак ануса (анальний рак); астроцитому; рак жовчної протоки; рак сечового міхура; рак кістки, остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому; гліому стовбура головного мозку, пухлину головного мозку, церебральну астроцитому; пухлину головного мозку, церебральну астроцитому/злоякісну гліому; пухлину головного мозку, епендимому; пухлину головного мозку, медулобластому; пухлину головного мозку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини; пухлину головного мозку, гліому гіпоталамічного і зорового шляху; рак молочної залози; бронхіальні аденоми/карциноїди; карциноїдну пухлину; карциноїдну пухлину, шлунково-кишковий тракт; карциному, аденокарциному; карциному, клітина острівця; лімфому центральної нервової системи, первинну; церебральну астроцитому/злоякісну гліому; рак шийки матки; хронічний лімфоцитарний лейкоз; хронічний

мієлоїдний лейкоз; хронічні мієлопроліферативні розлади; світлоклітинну саркому в області сухожиль; рак товстої кишки; колоректальний рак; шкірну Т-клітинну лімфому; рак ендометрія; епендимому; епітеліальний рак, яєчник; рак стравоходу; рак стравоходу; сімейство пухлин Юїнга; екстракраніальну пухлину зародкових клітин; екстрагепатичний рак жовчної протоки; рак ока, внутрішньоочну меланому; рак ока, ретинобластому; рак жовчного міхура; рак шлунка; карциноїдну пухлину шлунково-кишкового тракту; пухлину із зародкових клітин, позачерепну, у дітей; пухлину із зародкових клітин, екстрагонадну; пухлину із зародкових клітин, оваріальну; гестаційну трофобластичну пухлину; гліому, стовбур головного мозку у дітей; гліому, гіпоталамічний і зоровий шлях у дітей; волосатоклітинний лейкоз; рак голови і шиї; гепатоцелюлярний рак (печінки); лімфому Ходжкіна; гіпофарингеальний рак; гліому гіпоталамічного і зорового шляху; внутрішньоочну меланому; карциному із клітин острівців Лангерганса (ендокринна частина підшлункової залози); саркому Капоші; рак нирки; рак гортані; лейкоз, гострий лімфобластний; лейкоз, гострий мієлоїдний; лейкоз, хронічний лімфоцитарний; лейкоз, хронічний мієлогенний; лейкоз, волосатоклітинний; рак губ і порожнини рота; рак печінки; рак легенів, недрібноклітинний; рак легенів, дрібноклітинний; лімфобластний лейкоз; лімфому, пов'язану зі СНІДом; лімфому, центральна нервова система (первинна); лімфому, шкірну Т-клітинну; лімфому, Ходжкіна; лімфому, Ходжкіна під час вагітності; лімфому, неходжкінську; лімфому, первинну, центральна нервова система; макроглобулінемію, Вальденстрема; рак молочної залози; злоякісну мезотеліому; злоякісну тимому; медулобластому у дітей; меланому; меланому, внутрішньоочну; карциному із клітин Меркеля; мезотеліому, злоякісну; метастатичний плоскоклітинний рак шиї невідомого походження; синдром множинних ендокринних неоплазій у дітей; множинну мієлому/плазмоклітинну пухлину; фунгоїдний мікоз; мієлодиспластичні синдроми; мієлогенний лейкоз, хронічний; мієлоїдний лейкоз; мієлому, множинну; мієлопроліферативні розлади, хронічні; рак порожнини носа і параназального синуса; рак носоглотки; нейробластому; неходжкінську лімфому; недрібноклітинний рак легенів; рак порожнини рота; рак губ і порожнини рота; орофарингеальний рак; остеосаркому/злоякісну фіброзну гістіоцитому кісток; епітеліальний рак яєчників; пухлину яєчників із зародкових клітин; пухлину яєчників з низьким ступенем злоякісності; рак підшлункової залози; рак носа і параназального синуса; рак паразитовидної залози; рак статевого члена; феохромоцитому; пінеальні і супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини; пухлину гіпофіза; плазмоклітинну неоплазію/множинну мієлому; плевропульмонарну бластому; вагітність і рак молочної залози; вагітність і лімфому Ходжкіна; вагітність і неходжкінську лімфому; лімфому первинної центральної нервової системи; первинний рак печінки; рак простати; рак прямої кишки; рак нирки; ниркова миска і сечовід, рак перехідних клітин; ретинобластому; рабдоміосаркому; рак слинної залози; саркому, сімейство пухлин Юїнга; саркому, Капоші; саркому (остеосаркому)/злоякісну фіброзну гістіоцитому кісток; саркому, м'які тканини; синдром Сезарі; рак шкіри; рак шкіри, меланому; карциному шкіри, клітина Меркель; рак молочної залози; рак товстої кишки; саркому м'яких тканин; плоскоклітинний рак шиї невідомого походження, метастатичний; рак шлунка; супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини; Т-клітинну лімфому, шкірну; рак яєчок; тимому, злоякісну; рак щитовидної залози; рак перехідних клітин ниркової миски і сечоводу; трофобластичну пухлину, гестаційну; сечовід і ниркова миска, рак перехідних клітин; рак піхви; гліому гіпоталамічного і зорового шляху; рак вульви; макроглобулінемію Вальденстрема і пухлину Вільмса.

В одному з варіантів здійснення рак являє собою рак мозку, такий як астроцитарна пухлина (наприклад, пілоцитарна астроцитома, субependимальна гігантоклітинна астроцитома, дифузійна астроцитома, плеоморфна ксантоастроцитома, анапластична астроцитома, астроцитома, гігантоклітинна гліобластома, гліобластома, вторинна гліобластома, первинна гліобластома у дорослих і педіатрична первинна гліобластома); олігодендрогліальну пухлину (наприклад, олігодендрогліому і анапластичну олігодендрогліому); олігоастроцитарну пухлину (наприклад, олігоастроцитому і анапластичну олігоастроцитому); епендимому (наприклад, міксоапілярну епендимому і анапластичну епендимому); медулобластому; примітивну нейроектодермальну пухлину, шваному, менінгіому, атипovu менінгіому, анапластичну менінгіому і аденоми гіпофіза. В іншому варіанті здійснення рак мозку являє собою гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому або супратенторіальні первинні нейроектодермальні пухлини (sPNET).

В іншому варіанті здійснення рак являє собою лейкемію, таку як гострий мієлоїдний лейкоз (AML), мієлодиспластичний синдром (MDS), хронічну мієлогенну лейкемію (CML), мієлопроліферативне новоутворення (MPN), пост-MPN AML, пост-MDS AML, del(5q)-

асоційований MDS високого ризику або AML, хронічний мієлогенний лейкоз у бластній фазі, ангіоімунобластну лімфому і гострий лімфобластний лейкоз.

В одному з варіантів здійснення рак являє собою рак шкіри, включаючи меланому. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак передміхурової залози, рак молочної залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки або рак легенів. В іншому варіанті здійснення рак являє собою саркому, включаючи центральну хондросаркому, центральну і періостальну хондрому і фібросаркому. В іншому варіанті здійснення рак являє собою холангіокарциному.

Використовуваний тут термін "лікування" стосується всіх процесів, які можуть являти собою уповільнення, переривання, затримання, контроль або зупинення прогресування описаного в даній заявці захворювання або розладу. Терміни не обов'язково вказують на повне усунення всіх симптомів захворювання або розладу.

Термін "введення" в організм сполуки слід розуміти як такий, що включає надання суб'єкту описаної в даній заявці сполуки або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольовату або проліків і композицій перерахованого вище.

Кількість сполуки, що вводиться суб'єкту, являє собою кількість, достатню для індукування імунної відповіді й/або індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у суб'єкта. В одному з варіантів здійснення кількість сполуки може бути "ефективною кількістю" або "терапевтично ефективною кількістю", де зазначену сполуку вводять у кількості, яка буде викликати, відповідно, біологічну або медичну (тобто призначену для лікування) відповідь на рівні тканини, на системному рівні у тварини або людини, одержання якої домагається дослідник, ветеринар, лікар або клініцист. Ефективна кількість необов'язково визначається з урахуванням питань токсичності і безпеки, пов'язаних із введенням сполуки.

Ефективна кількість сполуки може мінятися залежно від конкретної вибраної сполуки (наприклад, з урахуванням активності, ефективності й/або періоду напіввиведення сполуки); вибраного шляху введення; стану, що підлягає лікуванню; тяжкості стану, що підлягає лікуванню; віку, розміру, ваги і фізичного стану суб'єкта, що підлягає лікуванню; історії хвороби, що підлягає лікуванню; тривалості лікування; характеру паралельної терапії; необхідного терапевтичного ефекту і аналогічних факторів і звичайно може бути визначена кваліфікованим фахівцем.

Описані в даній заявці сполуки можна вводити будь-яким придатним способом, включаючи пероральне і парентеральне введення. Парентеральне введення звичайно здійснюють шляхом ін'єкції або інфузії, що включає внутрішньовенну, внутрішньом'язову і підшкірну ін'єкцію або інфузію.

Описані в даній заявці сполуки можна вводити один раз або відповідно до режиму дозування, при якому декілька доз вводять через різні проміжки часу протягом певного періоду часу. Наприклад, дози можна вводити один, два, три або чотири рази на день. Дози можна вводити доти, поки не буде досягнутий необхідний терапевтичний ефект або протягом необмеженого проміжку часу для збереження бажаного терапевтичного ефекту. Придатні схеми дозування для розкритої в даній заявці сполуки залежать від фармакокінетичних властивостей цієї сполуки, таких як абсорбція, розподіл і період напіввиведення, які можуть бути визначені фахівцем у даній галузі. Крім того, придатні режими дозування, включаючи тривалість таких режимів, для введення описаних у даній заявці сполук залежать від захворювання або стану, що підлягає лікуванню, тяжкості захворювання або стану, віку і фізичного стану суб'єкта, історії хвороби суб'єкта, що підлягає лікуванню, характеру паралельної терапії, необхідного терапевтичного ефекту і подібних факторів у межах знань і досвіду кваліфікованого фахівця. Фахівцям у даній галузі техніки буде зрозуміло, що можливий підбір придатного режиму дозування з урахуванням реакції окремого суб'єкта на режими дозування або з перебігом часу у міру зміни стану окремого суб'єкта. Типові добові дози можуть мінятися залежно від конкретного вибраного способу введення.

Один з варіантів здійснення даного винаходу надає спосіб лікування порушення клітинної проліферації, який включає введення суб'єкту, що потребує лікування, терапевтично ефективної кількості сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або сполуки загальної формули (I''). В одному з варіантів здійснення порушення клітинної проліферації являє собою рак.

В одному з варіантів здійснення рак являє собою рак мозку, лейкемію, рак шкіри, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, рак легенів або саркому. В іншому варіанті здійснення рак вибирають із групи, що складається з гліоми, мультиформної гліобластоми, парагангліоми, супратенторіальних первинних нейроектодермальних пухлин, гострого мієлоїдного лейкозу, мієлодиспластичного синдрому, хронічного мієлогенного лейкозу, меланоми, раку молочної залози, передміхурової залози, щитовидної залози, товстої кишки,

легенів, центральної хондросаркоми, центральної і періостальної хрящових пухлин, фібросаркоми і холангіокарциноми.

В одному з варіантів здійснення розкрито застосування в терапії сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків. Сполуку можна використовувати в способі індукування імунної відповіді й/або індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I у суб'єкта, такого як ссавець, що потребує такого інгібування, який включає введення суб'єкту ефективної кількості сполуки.

В одному з варіантів здійснення розкрита фармацевтична композиція, яка містить щонайменше одну сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') і/або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, для застосування в потенційному лікуванні для індукування імунної відповіді й/або індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I.

В одному з варіантів здійснення розкрито застосування сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків для виготовлення лікарського засобу для лікування з метою індукування імунної відповіді й/або індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I. В одному з варіантів здійснення захворювання або розлад, що підлягає лікуванню, являє собою порушення клітинної проліферації. В іншому варіанті здійснення порушення клітинної проліферації являє собою рак. В іншому варіанті здійснення рак являє собою рак мозку, лейкемію, рак шкіри, грудей, рак передміхурової залози, рак щитовидної залози, рак товстої кишки, рак легенів або саркому. В іншому варіанті здійснення рак являє собою гліому, мультиформну гліобластому, парагангліому, супратенторіальні первинні нейроектодермальні пухлини, гострий мієлоїдний лейкоз, мієлодиспластичний синдром, хронічну мієлогенну лейкемію, меланому, рак молочної залози, простати, щитовидної залози, товстої кишки, легенів, центральну хондросаркому, центральну і періостальну хрящові пухлини, фібросаркому й/або холангіокарциному.

#### Композиції

Використовуваний у даному описі термін "композиція" включає лікарську форму, яка містить визначену сполуку у визначеній кількості, а також будь-яку лікарську форму, яку одержують, прямо або опосередковано, з комбінації зазначеної сполуки у визначеній кількості. Такий термін включає лікарську форму, яка містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') і/або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів. Відповідно, композиції за даним винаходом включають будь-яку композицію, одержану шляхом змішування сполуки за даним винаходом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або наповнювачами. Термін "фармацевтично прийнятний" означає, що носії або наповнювачі сумісні з описаною у даній заявці сполукою і з іншими інгредієнтами композиції.

З метою індукування імунної відповіді й/або індукування STING-залежного продукування інтерферону типу I, сполуки, необов'язково у формі солі, гідрату, сольвату або проліків, можна вводити за допомогою засобів, які забезпечують контакт активного агента з ділянкою впливу цього агента. Вони можуть бути введені за допомогою звичайних засобів, доступних для використання в комбінації з фармацевтичними речовинами, або у вигляді окремих терапевтичних агентів або в комбінації терапевтичних агентів. Вони можуть бути введені окремо, але звичайно їх вводять із фармацевтичним носієм, вибраним, виходячи з вибраного способу введення і стандартної фармацевтичної практики.

В одному з варіантів здійснення розкрита композиція, яка містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') і/або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль і один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або наповнювачів. Композиція може бути приготовлена і упакована в об'ємну форму, з якої може бути екстрагована ефективна кількість сполуки за винаходом, а потім надана суб'єкту, наприклад, у вигляді порошку або сиропу. Альтернативно, композиція може бути приготовлена і упакована у вигляді стандартної лікарської форми, у якій кожна фізично дискретна одиниця містить ефективну кількість сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'').

Описані в даній заявці сполуки і фармацевтично прийнятний носій або наповнювач (наповнювачі), як правило, мають бути складені в лікарську форму, адаптовану для введення суб'єкту згідно з необхідним способом введення. Наприклад, лікарські форми включають форми, адаптовані для (1) перорального введення, такі як таблетки, капсули, капсулоподібні таблетки, пігулки, пастилки, порошки, сиропи, еліксири, суспензії, розчини, емульсії, саше і

крохмальні капсули; і (2) парентерального введення, такі як стерильні розчини, суспензії і порошки для приготування розчину. Придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі змінюються залежно від конкретної вибраної лікарської форми. Крім того, придатні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням визначеної функції, яку вони можуть виконувати в композиції. Наприклад, деякі фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати одержання однорідних лікарських форм. Певні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати одержання стабільних лікарських форм. Певні фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності полегшувати перенесення або транспортування описаної в даній заявці сполуки після введення суб'єкту з одного органа або частини тіла в інший орган або іншу частину тіла. Деякі фармацевтично прийнятні носії або наповнювачі можуть бути вибрані з урахуванням їх здатності поліпшувати додержання пацієнтом режиму лікування.

Придатні фармацевтично прийнятні наповнювачі включають наступні типи наповнювачів: розріджувачі, лубриканти, зв'язувальні речовини, розпушувачі, наповнювачі, гліданти, гранулюючі агенти, агенти для нанесення покриття, змочувальні агенти, розчинники, співрозчинники, суспендуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, смакові добавки, речовини, що коригують смак лікарського засобу, барвники, антигрудкувачі зволожувальні агенти, хелатуючі агенти, пластифікатори, агенти, що підвищують в'язкість, антиоксиданти, консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини і буферні агенти.

Фахівець у даній галузі має знання і навички в даній галузі для вибору придатних фармацевтично прийнятних носіїв і наповнювачів у відповідних кількостях для використання в даному винаході. Крім того, є ряд ресурсів, доступних кваліфікованому фахівцю, у яких описані фармацевтично прийнятні носії і наповнювачі і які можуть бути корисними при виборі придатних фармацевтично прийнятних носіїв і наповнювачів. Приклади включають Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company), The Handbook of Pharmaceutical Additives (Gower Publishing Limited), і The Handbook of Pharmaceutical Excipients (the American Pharmaceutical Association and the Pharmaceutical Press).

Композиції за даним винаходом одержують методами і способами, відомими фахівцям у даній галузі. Деякі методи, звичайно використовувані в даній галузі, описані в Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Company).

В одному з варіантів здійснення винахід стосується твердої пероральної лікарської форми, такої як таблетка або капсула, яка містить ефективну кількість сполуки за винаходом і розріджувач або наповнювач. Придатні розріджувачі і наповнювачі включають лактозу, сахарозу, декстрозу, маніт, сорбіт, крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль), целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу), сульфат кальцію і двоосновний фосфат кальцію. Тверда лікарська форма для перорального введення може додатково містити зв'язувальне. Придатні зв'язувальні включають крохмаль (наприклад, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і прежелатинізований крохмаль) желатин, аравійську камедь, альгінат натрію, альгінову кислоту, трагакант, гуарову камедь, повідон і целюлозу і її похідні (наприклад, мікрокристалічну целюлозу). Тверда лікарська форма для перорального введення може додатково містити дезінтегрант. Придатні дезінтегранти включають кросповідон, натрійкрохмальгліколят, кроскармелозу, альгінову кислоту і натрійкарбоксиметилцелюлозу. Тверда дозована форма для перорального введення може додатково містити лубрикант. Придатні лубриканти включають стеаринову кислоту, стеарат магнію, стеарат кальцію і тальк.

Якщо необхідно, сполуки для дозованих форм для перорального введення можуть бути мікрокапсульовані. Композиція також може бути приготовлена для пролонгованого або уповільненого вивільнення, наприклад, шляхом покривання або заливання матеріалу у вигляді частинок полімерами, воском і т. п.

Описані в даній заявці сполуки також можуть бути зв'язані з розчинними полімерами як цільовими носіями лікарського засобу. Такі полімери можуть включати полівінілпіролідон, співполімер пірану, полігідроксипропілметакриламідфенол, полігідроксietиласпартамідфенол або поліетиленоксидполілізін, заміщений залишками пальмітоїлу. Крім того, сполуки за винаходом можуть бути зв'язані з класом біодеградованих полімерів, застосовуваних для досягнення контрольованого вивільнення лікарського засобу, наприклад полімолочною кислотою, полі-епсидон-капролактоном, полігідроксимаєляною кислотою, поліортоефірами, поліацеталами, полідигідропіранами, поліціанакрилатами і поперечнозв'язаними або амфіпатичними блок-співполімерами гідрогелів.



В одному з варіантів здійснення винахід стосується рідкої лікарської форми для перорального введення. Рідини для перорального введення, такі як розчини, сиропи і еліксири, можуть бути одержані в одиничній дозованій формі, такій, що дана кількість містить задану кількість описаної в даній заявці сполуки. Сиропи можуть бути одержані шляхом розчинення сполуки за винаходом в ароматизованому придатним чином водному розчині; у той час як еліксири приготують шляхом використання нетоксичного алкогольного носія. Суспензії можуть бути складені шляхом диспергування описаної в даній заявці сполуки в нетоксичному несучому середовищі. Також можуть бути додані солюбілізатори і емульгатори, такі як етоксировані ізостеарилові спирти і ефіри поліоксіетиленсорбітолу, консерванти, смакові добавки, такі як масло перцевої м'яти або інші натуральні підсолоджувачі або сахарин або інші штучні підсолоджувачі і т. п.

В одному з варіантів здійснення винахід стосується композицій для парентерального введення. Композиції, адаптовані для парентерального введення, включають водні і неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостати і розчинені речовини, завдяки яким композиція стає ізотонічною крові передбачуваного реципієнта; і водні і неводні стерильні суспензії, які можуть включати суспендуючі агенти і загусники. Композиції можуть бути представлені в контейнерах з одиничною дозою або декількома дозами, наприклад у герметичних ампулах і флаконах, і можуть зберігатися в сублімованому (ліофілізованому) стані, що вимагає тільки додавання стерильного рідкого носія, наприклад води для ін'єкцій, безпосередньо перед використанням. Екстемпоральні ін'єкційні розчини і суспензії можуть бути одержані зі стерильних порошків, гранул і таблеток.

#### Комбінації

Сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') і/або сполуки загальної формули (I'') або їх фармацевтично прийнятні солі, гідрати, сольвати або проліки можуть бути введені в комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. У варіантах здійснення одна або більше сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') або сполук загальної формули (I'') або їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів, сольватів або проліків і один або більше додаткових терапевтичних агентів можуть вводитися спільно. Додатковий терапевтичний агент (агенти) можна вводити у вигляді одиничної дозованої форми зі сполукою загальної формули (I), сполукою загальної формули (I') або сполукою загальної формули (I'') або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом, сольватом або проліками, або додатковий терапевтичний агент (агенти) можна вводити у вигляді дозованої форми (форм) окремо від дозованої форми, що містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки. Додатковий терапевтичний агент (агенти) може являти собою один або більше агентів, вибраних із групи, що складається зі сполук-агоністів STING, антивірусних сполук, антигенів, ад'ювантів, протиракових агентів, антагоністів сигнальних шляхів CTLA-4, LAG-3 і PD-1, ліпідів, пептидів, цитотоксичних агентів, хімотерапевтичних агентів, ліній імунomodulatory клітин, інгібіторів контрольних точок, інгібіторів рецепторів фактора росту ендотелію судин (VEGF), інгібіторів топоізомерази II, інгібіторів Smoothed, алкілувальних агентів, протипухлинних антибіотиків, антиметаболітів, ретиноїдів і імунomodulatory агентів, включаючи, без обмеження, протиракові вакцини. Слід розуміти, що описи вищевказаних додаткових терапевтичних агентів можуть бути такими, що перекриваються. Слід також розуміти, що комбінації методів лікування призначені для оптимізації, а також те, що найкращі комбінації для використання сполук загальної формули (I), сполук загальної формули (I') або сполук загальної формули (I'') і одного або більше додаткових терапевтичних агентів будуть визначатися, виходячи з потреб окремого пацієнта.

Розкрита в даній заявці сполука може бути використана в комбінації з одним або більше іншими активними агентами, включаючи, без обмеження, інші протиракові агенти, які використовуються для профілактики, лікування, контролю, поліпшення або зниження ризику розвитку конкретного захворювання або стану (наприклад, порушення клітинної проліферації). В одному з варіантів здійснення розкрити в даній заявці сполуку поєднують із одним або більше іншими протираковими агентами для застосування для профілактики, лікування, поліпшення контролю або зниження ризику розвитку конкретного захворювання або стану, для якого придатні розкриті в даній заявці сполуки. Такі інші активні агенти можна вводити способом і в кількості, звичайно використовуваних для цих агентів, одночасно або послідовно зі сполукою за даним винаходом.

Коли розкрита в даній заявці сполука використовується одночасно з одним або більше іншими активними агентами, передбачається композиція, яка містить такі інші активні агенти додатково до розкритої в даній заявці сполуки. Відповідно, композиції за даним винаходом

включають композиції, які також містять один або більше інших активних інгредієнтів, на доповнення до розкритої в даній заявці сполуки. Розкрита в даній заявці сполука може бути введена або одночасно або до, або після одного або більше інших терапевтичних агентів. Розкрита в даній заявці сполука може бути введена окремо таким же або іншим способом введення або разом в одній і тій же фармацевтичній композиції, що і інший агент (агенти).

Продукти, що надаються у вигляді комбінацій, можуть включати композицію, яка містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки разом з одним або більше іншими активними агентами в одній і тій же фармацевтичній композиції, або можуть включати композицію, яка містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки, і композицію, яка містить один або більше інших терапевтичних агентів, у формі окремих одиниць, наприклад у вигляді набору або в будь-якій формі, розроблений для роздільного введення або паралельно, або згідно з незалежними графіками дозування.

Вагове співвідношення розкритої в даній заявці сполуки із другим активним агентом може варіювати і залежати від ефективної дози кожного агента. Як правило, використовується ефективна доза кожного з них. Комбінації описаної в даній заявці сполуки і інших активних агентів, як правило, також знаходяться у вищевказаному діапазоні, але в кожному випадку слід використовувати ефективну дозу кожного активного агента. У таких комбінаціях розкрити в даній заявці сполуку і інші активні агенти можна вводити роздільно або разом. Крім того, введення одного елемента можна здійснювати до, одночасно або після введення іншого агента (агентів).

В одному з варіантів здійснення даний винахід являє собою композицію, яка містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки і щонайменше один інший терапевтичний агент у вигляді комбінованого препарату для одночасного, роздільного або послідовного застосування в терапії. В одному з варіантів здійснення терапія являє собою лікування порушення клітинної проліферації, такого як рак.

В одному з варіантів здійснення даний винахід стосується набору, який містить дві або більше окремих фармацевтичних композицій, щонайменше одна з яких містить сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки. В одному з варіантів здійснення набір містить засіб для роздільного зберігання зазначених композицій, такий як контейнер, розділений бутель або розділений пакет фольги. Прикладом такого набору є блистерна упаковка, звичайно використовувана для упакування таблеток, капсул і т. п.

Набір за винаходом може бути використаний для введення різних дозованих форм для, наприклад, перорального і парентерального введення окремих композицій з різними інтервалами дозування або для титрування окремих композицій однієї відносно одної. Для забезпечення відповідності, набір за винаходом звичайно містить інструкції із введення.

Також надане застосування сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків для лікування порушення клітинної проліферації, де лікарський засіб призначений для введення з іншим активним агентом. Даний винахід також стосується застосування іншого активного агента для лікування порушення клітинної проліферації, де лікарський засіб вводять зі сполукою загальної формули (I).

Даний винахід також стосується застосування сполуки загальної формули (I), сполуки загальної формули (I') або сполуки загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятної солі, гідрату, сольвату або проліків для лікування порушення клітинної проліферації, при якому пацієнт раніше (наприклад, у межах 24 годин) одержував лікування іншим активним агентом. Даний винахід також стосується застосування іншого терапевтичного агента для лікування порушення клітинної проліферації, при якому пацієнт раніше (наприклад, у межах 24 годин) приймав сполуку загальної формули (I), сполуку загальної формули (I') або сполуку загальної формули (I'') або її фармацевтично прийнятну сіль, гідрат, сольват або проліки. Другий агент може бути застосований через тиждень, декілька тижнів, місяць або декілька місяців після введення описаної в даній заявці сполуки.

Сполуки-агоністи STING, які можуть бути використані в комбінації з розкритими в даній заявці сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') і сполуками загальної формули (I''), включають, без обмеження, циклічні динуклеотидні сполуки.

Противірусні сполуки, які можуть бути використані в комбінації з розкритими в даній заявці сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') і сполуками загальної формули (I''), включають інгібітори вірусу гепатиту В (HBV), інгібітори протеази вірусу гепатиту С

(HCV), інгібітори полімерази HCV, інгібітори NS4A HCV, інгібітори NS5A HCV, інгібітори NS5b HCV і інгібітори вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ).

Антигени і ад'юванти, які можуть бути використані в комбінації з розкритими в даній заявці сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') і сполуками загальної формули (I''), включають костимулюючу молекулу B7, інтерлейкін-2, інтерферон-γ, GM-CSF, CTLA-4, OX-40/OX-40 ліганд, CD40/CD40 ліганд, сарграмостим, левамизол, вірус коров'ячої віспи, Bacille Calmette-Guerin (BCG), ліпосоми, галун, повний або неповний ад'ювант Фрейнда, детоксифіковані ендотоксини, мінеральні масла, поверхнево-активні речовини, такі як ліполецитин, полііоли Pluronic, поліаніони, пептиди і масляні або вуглеводневі емульсії. Ад'юванти, такі як гідроксид алюмінію або фосфат алюмінію, можуть бути додані для підвищення здатності вакцини запускати, підсилювати або продовжувати імунну відповідь. Потенційними ад'ювантами також є додаткові матеріали, такі як цитокіни, хемокіни і послідовності бактеріальних нуклеїнових кислот, такі як CpG, агоніст toll-подібного рецептора (TLR) 9, а також інші агоністи TLR2, TLR4, TLR5, TLR7, TLR8, включаючи ліпопротеїн, LPS, монофосфорил-ліпід A, липотейхоєву кислоту, іміквімод, резиквімод, а також агоністи індукованого ретиноєвою кислотою гена I (RIG-I), такі як полі-I:C, використовувані окремо або в комбінації з описаними композиціями.

Шляхи CTLA-4 і PD-1 є важливими негативними регуляторами імунної відповіді. Активовані Т-клітини активують CTLA-4, який зв'язується з антигенпрезентуючими клітинами і інгібує стимуляцію Т-клітин, експресію гена IL-2 і проліферацію Т-клітин; ці протипухлинні ефекти спостерігалися в мишачих моделях раку товстої кишки, метастатичного раку передміхурової залози і метастатичної меланоми. PD-1 зв'язується з активними Т-клітинами і пригнічує активацію Т-клітин; антагоністи PD-1 також продемонстрували протипухлинні ефекти. Антагоністи CTLA-4 і PD-1, які можуть бути використані в комбінації з описаними в даній заявці сполуками загальної формули (I), включають іпіліумаб, тремеліумаб, ніволумаб, пемброліумаб, CT-011, AMP-224 і MDX-1106.

"Антагоніст PD-1" або "антагоніст шляху PD-1" означає будь-яку хімічну сполуку або біологічну молекулу, яка блокує зв'язування PD-L1, експресованого в раковій клітині з PD-1, експресованим в імунній клітині (Т-клітині, В-клітині або NKT-клітині), і переважно також блокує зв'язування PD-L2, експресованого в раковій клітині, з PD-1, експресованим імунною клітиною. Альтернативні назви або синоніми для PD-1 і його лігандів включають: для PD-1-PDCD1, PD1, CD279 і SLEB2; для PD-L1-PDCD1L1, PDL1, B7H1, B7-4, CD274 і B7-H; і для PD-L2-PDCD1L2, PDL2, B7-DC, Btdc і CD273. У будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, що стосуються лікування людини, антагоніст PD-1 блокує зв'язування людського PD-L1 з людським PD-1 і, переважно, блокує зв'язування як PD-L1, так і PD-L2 з людським PD-1. Амінокислотні послідовності людського PD-1 можна знайти в NCBI для локусу під номером NP\_005009. Амінокислотні послідовності PD-L1 і PD-L2 людини можна знайти в NCBI для локусів під номерами NP\_054862 і NP\_079515, відповідно.

Антагоністи PD-1, які можуть бути використані в будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають моноклональне антитіло (mAb) або його антигензв'язувальний фрагмент, який специфічно зв'язується з PD-1 або PD-L1 і, переважно, специфічно зв'язується з людськими PD-1 або PD-L1. mAb може бути людським антитілом, гуманізованим антитілом або химерним антитілом і може включати константну область людини. У деяких варіантах здійснення константну область людини вибирають із групи, що складається з константних областей IgG1, IgG2, IgG3 і IgG4, і в переважних варіантах константна область людини являє собою константну область IgG1 або IgG4. У деяких варіантах здійснення антигензв'язувальний фрагмент вибирають із групи, що складається з фрагментів Fab, Fab'-SH, F(ab')<sub>2</sub>, scFv і Fv.

Приклади mAb, які зв'язуються з людським PD-1 і які можуть бути використані в способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, описані в патентах США US 7488802, US 7521051, US 8008449, US 8354509 і US 8168757, міжнародних заявках PCT WO 2004/004771, WO 2004/072286 і WO 2004/056875 і публікації заявки на патент США № US 1011/0271358.

Приклади mAb, які зв'язуються з PD-L1 людини і які можуть бути використані в способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, описані в міжнародних заявках на патент PCT WO 2013/019906 і WO 2010/077634 A1 і в патенті США № 8383796; специфічні mAb проти людського PD-L1, використовувані як антагоніст PD-1 у способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають MPDL3280A, BMS-936559, MEDI4736, MSB0010718C і антитіло, яке містить варіабельні області важкого ланцюга і легкого ланцюга, наведені в SEQ ID NO:24 і SEQ ID NO:21, відповідно, WO 0201/019906.

Інші антагоністи PD-1, які можуть бути використані в будь-якому способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають молекулу імунної адгезії, яка специфічно зв'язується з PD-1 або PD-L1 і переважно специфічно зв'язується з PD-1 людини або PD-L1 людини, наприклад злитий білок, що містить позаклітинну або зв'язуючу PD-1 частину PD-L1 або PD-L2, злитий з константною областю, такою як Fc-область молекули імуноглобуліну. Приклади молекул імунної адгезії, які специфічно зв'язуються з PD-1, описані в публікаціях міжнародних заявок РСТ WO 02010/027827 і WO 2011/066342. Специфічні злиті білки, які можна використовувати як антагоніст PD-1 у способі лікування, лікарських засобах і застосуваннях за даним винаходом, включають AMP-224 (також відомий як B7-DCIg), який являє собою злитий білок PD-L2-FC і зв'язується з PD-1 людини.

Приклади цитотоксичних агентів, які можуть бути використані в комбінації зі сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') і сполуками загальної формули (I'') або фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або проліками, описаними в даній заявці, включають, без обмеження, триоксид миш'яку (що продається під торговельним найменуванням Тризенекс®), аспарагіназу (також відому як L-аспарагіназа і L-аспарагіназа Ertwinia, що продаються під торговельними найменуваннями Елспар® і Кідролаз®).

Хіміотерапевтичні агенти, які можуть бути використані в комбінації зі сполуками загальної формули (I), сполуками загальної формули (I') і сполуками загальної формули (I'') або фармацевтично прийнятними солями, гідратами, сольватами або проліками, описаними в даній заявці, включають абіратерону ацетат, алтретамін, ангідровінбластин, ауристатин, бексаротен, бікалутамід, BMS 184476, 2,3,4,5,6-пентафтор-N-(3-фтор-4-метоксифеніл)бензолсульфонамід, блеоміцин, N, N-диметил-L-валіл-L-валіл-N-метил-L-валіл-L-проліл-L-пролін-трет-бутиламід, кахектин, цемадотин, хлорамбуцил, циклофосфамід, 3',4'-дидегідро-4'-деокси-8'-норвін-калейкобластин, доцетаксол, доксетаксел, циклофосфамід, карбоплатин, кармустин, цисплатин, криптофіцин, циклофосфамід, цитарабін, дакарбазин (DTIC), дактиноміцин, даунорубіцин, децитабін, доластатин, доксорубіцин (адріаміцин), етопозид, 5-фторурацил, фінастерид, флутамід, гідроксисечовину і гідроксіуретанани, іфосфамід, ліарозол, лонідамін, ломустин (CC NU), MDV3100, мехлоретамін (азотна гірчиця), мелфалан, мівобуліну ізетіонат, ризоксин, сертенеф, стрептозоцин, митоміцин, метотрексат, таксани, нілутамід, ніволумаб, онапристон, паклітаксел, пембролізумаб, преднімустин, прокарбазин, RPR109881, страмустіну фосфат, тамоксифен, тазонермін, таксол, третиноїн, вінбластин, вінкристин, віндезину сульфат і вінфлунін.

Приклади інгібіторів рецептора фактора росту ендотелію судин (VEGF) включають, без обмеження, бевацизумаб (що продається під торговельною маркою Авастин компанії Genentech/Roche), акситиніб (описаний у публікації міжнародної заявки РСТ WO 01/002369), бриваніб аланінат ((S)-((R)-1-(4-(4-фтор-2-метил-1H-індол-5-ілокси)-5-метилпіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-6-ілокси)пропан-2-іл)-2-амінопропаноат, також відомий як BMS-582664), мотесаніб (N-(2,3-дигідро-3,3-диметил-1H-індол-6-іл)-2-[(4-піридинілметил)аміно]-3-піридинкарбоксамід, описаний у публікації міжнародної заявки РСТ WO 02/068470), пасиреотид (також відомий як SO 230 і описаний у публікації міжнародної заявки РСТ WO 02/010192) і сорафеніб (що продається під торговельними найменуванням Нексавар).

Приклади інгібіторів топоізомерази II включають, без обмеження, етопозид (також відомий як VP-16 і етопозидфосфат, що продається під торговельними назвами Топозар, Вепезид і Етопосфос) і теніпозид (також відомий як VM-26, що продається під торговельним найменуванням Вумон).

Приклади алкілувальних агентів включають, без обмеження, 5-азацитидин (що продається під торговельним найменуванням Вайдаза), децитабін (що продається під торговельним найменуванням Декоген), темозоломід (що продається під торговельними назвами Темодар і Темодал компанії Schering-Plough/Merck), дактиноміцин (який також відомий як актиноміцин-D і продається під торговельним найменуванням Космеген), мелфалан (також відомий як L-PAM, L-сарколізин і фенілаланінова гірчиця, що продається під торговельним найменуванням Алкеран), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що продається під торговельним найменуванням Гексален), кармустин (що продається під торговельним найменуванням BCNU), бендамустин (що продається під торговельним найменуванням Треанда), бусульфан (що продається під торговельними найменуваннями Бусульфекс® і Мілеран®), карбоплатин (що продається під торговельним найменуванням Параплатин®), ломустин (також відомий як CCNU, що продається під торговельним найменуванням СііНУ®), цисплатин (також відомий як CDDP, що продається під торговельними найменуваннями Платинол® і Платинол®-AQ), хлорамбуцил (що продається під торговельним найменуванням Лейкеран®), циклофосфамід (що продається під торговельними найменуваннями Цитоксан® і Неосар®), дакарбазин (також

відомий як DTIC, DIC і імідазолкарбоксамід, що продається під торговельним найменуванням DTIC-DOME®), альтретамін (також відомий як гексаметилмеламін (HMM), що продається під торговельним найменуванням Гексален®), іфосфамід (що продається під торговельним найменуванням IFEX®), прокарбазин (що продається під торговельним найменуванням Матулан®), мехлоретамін (також відомий як азотна гірчиця, месил і хлорметаміну гідрохлорид, що продається під торговельним найменуванням Мустарген®), стрептозоцин (що продається під торговельним найменуванням Заносар®), тіотепу (також відому як тіофосфамід, TESPА і TSPA, що продається під торговельним найменуванням Тіоплекс®).

Приклади протипухлинних антибіотиків включають, без обмеження, доксорубіцин (що продається під торговельними найменуваннями Адріаміцин® і Рубекс®), блеоміцин (що продається під торговельним найменуванням Леноксан®), даунорубіцин (також відомий як гідрохлорид даунорубіцину, дауноміцин і рубідоміцину гідрохлорид, що продається під торговельним найменуванням Церубідін®), даунорубіцин ліпосомальний (ліпосомальна форма даунорубіцину цитрату, що продається під торговельним найменуванням Дауноксом®), мітоксантрон (також відомий як DHAD, що продається під торговельним найменуванням Новантрон®), епірубіцин (що продається під торговельним найменуванням Елленс™), ідарубіцин (що продається під торговельним найменуванням Ідаміцин®, Ідаміцин PFS®) і митоміцин С (що продається під торговельним найменуванням Мутаміцин®).

Приклади антиметаболітів включають, без обмеження, кладрибін (2-хлорореооксиаденозин, що продається під торговельним найменуванням Леустатин®), 5-фторурацил (що продається під торговельним найменуванням Адруцил®), 6-тіогуанін (що продається під торговельним найменуванням Пуринетол®), пеметрексед (що продається під торговельним найменуванням Алімата®), цитарабін (також відомий як арабінозилцитозин (Ara-C), що продається під торговельним найменуванням Цитозар-У®), ліпосомальний цитарабін (також відомий як ліпосомальний Ara-C, що продається під торговельним найменуванням ДепоЦит™), децитабін (що продається під торговельним найменуванням Дакоген®), гідроксисечовина (що продається під торговельними найменуваннями Гідреа®, Дроксія™ і Мілоцел™), флударабін (що продається під торговельним найменуванням Флудара®), флоксуридин (що продається під торговельним найменуванням Фудр®), кладрибін (також відомий як 2-хлорореооксиаденозин (2-CdA), що продається під торговельним найменуванням Леустатин™), метотрексат (також відомий як аметоптерин, натрію метотрексат (MTX), що продається під торговельними найменуваннями Ревматрекс® і Трексалл™) і пентостатин (що продається під торговельним найменуванням Ніпент®).

Приклади ретиноїдів включають, без обмеження, алітретиноїн (що продається під торговельним найменуванням Панретин®), третиноїн (повністю транс-ретиноева кислота, також відома як АТРА, що продається під торговельним найменуванням Весаноїд®), ізотретиноїн (13-с/с-ретиноева кислота, що продається під торговельними найменуваннями Аккутан®, Амнестим®, Кларавіс®, Кларус®, Декутан®, Ісотане®, Ізотек®, Оратане®, Ізотрет® і Сотрет®) і бексаротен (що продається під торговельним найменуванням Таргретин®).

Активність. Біохімічний аналіз конкурентного зв'язування [3H]-сGAMP з STING  
Окремі сполуки, розкриті в наведених в даному описі прикладах, визначені як агоністи STING за результатами зв'язування з білком STING з EC<sub>50</sub>, що дорівнює 20 мкМ або менше, у біохімічному аналізі конкурентного зв'язування [3H]-сGAMP з STING і за результатами продукування інтерферону з 20 % або більше індукцією люмінесценції при 30 мкМ у секретії IFN-β в аналізі з використанням клітин THP1.

Здатність сполук зв'язувати STING визначають кількісно по здатності конкурувати зі збагаченим тритієм лігандом сGAMP за зв'язування з мембраною з людськими рецепторами STING в аналізі зв'язування на фільтрах з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовують рецептор STING, одержаний із клітинних мембран Hi-Five, надекспресуючих повнорозмірний HAQ STING, приготовлений у місцевій лабораторії, і збагачений тритієм ліганд сGAMP, також очищений у місцевій лабораторії.

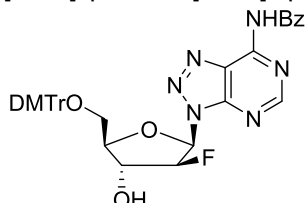
Скорочення

<sup>1</sup> H-ЯМР	протонна ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
<sup>19</sup> F-ЯМР	<sup>19</sup> F ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
<sup>31</sup> P-ЯМР	<sup>31</sup> P ядерна магнітно-резонансна спектроскопія
Å	ангстрем
Å <sup>Bz</sup>	6-N-бензоїладенін

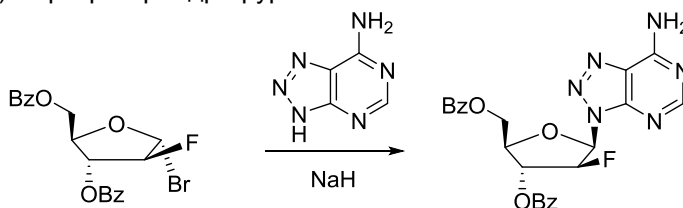
водн.	водний
Ar	аргон
ATP	аденозин-5'-трифосфат
Bz	бензоїл
CD <sub>3</sub> OD	метиловий спирт, збагачений дейтерієм; метанол, збагачений дейтерієм
CHCl <sub>3</sub>	трихлорметан
Ci	Кюрі, нестандартна одиниця радіоактивності; 1 Ci=3,7×10 <sup>10</sup> Бк, де Бк являє собою бекерель, одиниця радіоактивності в системі СІ, еквівалентна 1 розпад на секунду (dps)
CO <sub>2</sub>	діоксид вуглецю
д	дублет
д	день (дні)
D <sub>2</sub> O	вода, збагачена дейтерієм
DCA	дихлороцтова кислота
DCM, H <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	дихлорметан
ddd	дублет дублетів дублетів
ddt	дублет дублетів триплетів
DDTT	(E)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3H-1,2,4-дитіазол-5-іл)формамід
DMF	N, N-диметилформамід
DMOCP	2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфоринану 2-оксид
DMSO	диметилсульфоксид
DMTr	4,4'-диметокситритил
DMTrCl	4,4'-диметокситритилхлорид
дкв	дублет квартетів
EC <sub>50</sub>	половина максимальної ефективної концентрації лікарської речовини, антитіла або токсичної речовини, яка індукує відповідь посередині між вихідним рівнем і максимумом після певного часу впливу
екв.	еквіваленти
ES	електронне розпилення
Et	етил
Et <sub>2</sub> O	діетиловий ефір
Et <sub>3</sub> SiH	триетилсилан
EtOAc	етилацетат
EtOH	етиловий спирт, етанол
г	грам
GTP	гуанозин-5'-трифосфат
год.	година
H <sub>2</sub> O	вода
HEPES	2-[4-(2-гідроксіетил)піперазин-1-іл]етансульфонова кислота, цвітер-іонний органічний хімічний забуферювальний агент
гепт	гептет
Hex	гексани
HF-Pyr	комплекс фтористого водню з піридином
ВЕРХ	високоєфективна рідинна хроматографія
Гц	Герц
ITP	інозин-5'-трифосфат
J	ЯМР-стала взаємодії
PX-МС	рідинна хроматографія - мас-спектрометрія
м	мультиплет
М	молярний, молів на літр
мКю	мілікюрі
Me	метил
MeCN	ацетонітрил
MeNH <sub>2</sub>	метиламін
мг	міліграм
MgCl <sub>2</sub>	хлорид магнію
МГц	мегагерц
хв.	хвилина (хвилини)

мл	мілілітр
мМ	мілімолів на літр
ммол	мілімоль
МОІ	множинність зараження
MPLC	рідинна хроматографія середнього тиску
MTBE	метил-трет-бутиловий ефір, третинний бутилметиловий ефір
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	сульфат натрію
NaCl	хлорид натрію
NaHCO <sub>3</sub>	бікарбонат натрію
NaHSO <sub>3</sub>	бісульфат натрію
NaOH	гідроксид натрію
нг	нанограм (нанограми)
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub>	бікарбонат амонію
NH <sub>4</sub> OH	гідроксид амонію
нл	нанолітр
нм	нанометр
нМ	наномолярний
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	пентоксид фосфору
Py	піридин
кв	квартет
об./хв.	обертів на хвилину
RT, rt	кімнатна температура, приблизно 25 °C
с	синглет
нас.	насичений
т	триплет
TBS	t-бутилдиметилсиліл
TMA	триметиламін
TEA, Et <sub>3</sub> N	триетиламін
TFA	трифтороцтова кислота
TLC	тонкошарова хроматографія
TMSCl	триметилсилілхлорид
T <sub>r</sub>	час утримання
TrisCl	трис(гідроксиметил)амінометанхлорид
об./об.	об'єм/об'єм
λ <sub>em</sub>	довжина хвилі випромінювання
λ <sub>ex</sub>	довжина хвилі збудження
мкг	мікрограм
мкл	мікролітр
мкМ	мікромолярний

Одержання 1: N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-3-фтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід

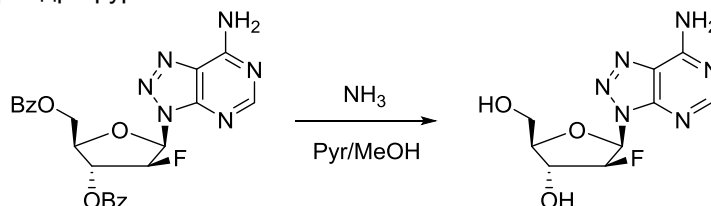


5      Етап 1: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((бензоїлокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілбензоат



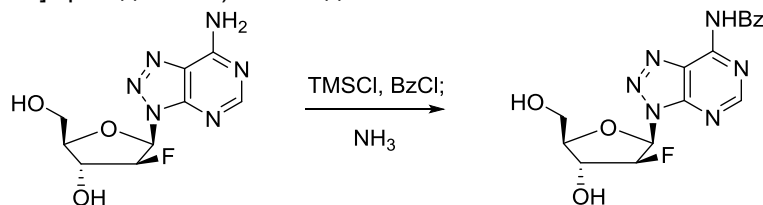
До суміші 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-аміну (2,36 г, 17,4 ммол) в NMP (50 мл) додавали NaH (60 %, 0,744 г, 18,6 ммол). Суміш інтенсивно перемішували, і через 1 годину повністю припинилося утворення бульбашок. Цю суміш додавали однією порцією до ((2R, 3R, 4S, 5R)-3-(бензоїлокси)-5-бром-4-фтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (чистий, 5,25 г, 12,4 ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 18 годин. На РХ-МС спостерігали декілька піків з необхідною масою (m/e=479). У реакційну суміш додавали EtOAc (70 мл) і воду (70 мл). Шари розділяли, і органічний шар промивали напівнасиченим сольовим розчином (3×10 мл) і сольовим розчином (1×10 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Неочищений продукт очищали елюванням з колонки на силікагелі сумішшю 0-50 % EtOAc в Hex з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 479,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,62 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 8,10-8,04 (м, 2H), 7,97-7,90 (м, 2H), 7,77-7,69 (м, 1H), 7,67-7,55 (м, 3H), 7,49-7,42 (м, 2H), 6,97 (дд, J=6,5, 3,1 Гц, 1H), 6,49 (дт, J=17,6, 6,9 Гц, 1H), 6,16 (дт, J=56, 6,6 Гц, 1H), 4,76-4,62 (м, 3H).

Етап 2: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ол



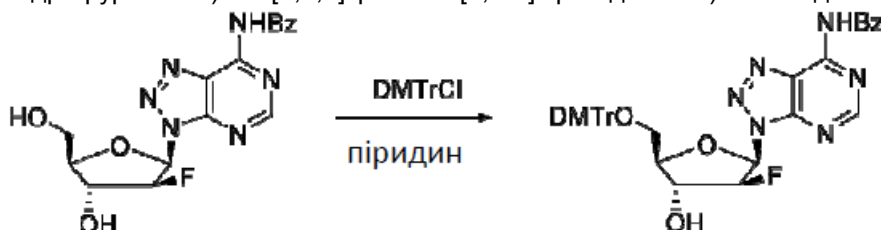
До розчину (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((бензоїлокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілбензоату (2,00 г, 4,18 ммол) у піридині (10 мл) додавали NH<sub>3</sub> в MeOH (7N, 20 мл, 140 ммол). Суміш перемішували протягом 48 годин. Завершення реакції відслідковували по РХ-МС (m/e=271). Одержаний продукт концентрували і очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 271,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,54 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 6,73 (дд, J=6,5, 2,6 Гц, 1H), 6,00 (д, J=5,4 Гц, 1H), 5,51 (ддд, J=53, 7,2, 6,5 Гц, 1H), 4,93 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,86-4,74 (м, 1H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,77-3,61 (м, 2H).

Етап 3: N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід



До розчину (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-олу (1,34 г, 4,96 ммол) у піридині (30 мл) при 0 °C додавали TMSCl (1,46 мл, 11,4 ммол). Розчин нагрівали до rт і перемішували протягом 1 години. Потім його знову охолоджували до 0 °C, і до нього по краплях додавали BzCl (0,921 мл, 7,93 ммол). Реакційну суміш повільно нагрівали до rт протягом 2 годин. Завершення реакції відслідковували по РХ-МС (m/e=375, 479). Додавали воду (3 мл). Розчин охолоджували до 0 °C, і додавали NH<sub>3</sub> в MeOH (7N, 2,8 мл, 20 ммол). Через 1 годину реакційну суміш концентрували. Очищення виконували методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 375,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,95 (с, 1H), 8,98 (с, 1H), 8,10 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,59 (т, J=7,7 Гц, 2H), 6,91 (д, J=6,2 Гц, 1H), 6,06 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,59 (т, J=53, 6,8 Гц, 1H), 4,90 (т, J=5,8 Гц, 1H), 4,82 (дкв, J=19,8, 7,0 Гц, 1H), 3,92 (тд, J=7,6, 2,9 Гц, 1H), 3,75 (ддд, J=12,1, 5,6, 3,0 Гц, 1H), 3,66 (дт, J=12,0, 6,6 Гц, 1H).

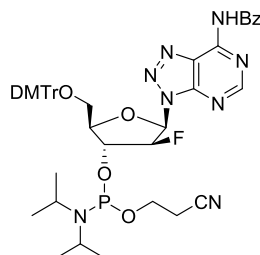
Етап 4: N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-3-фтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід



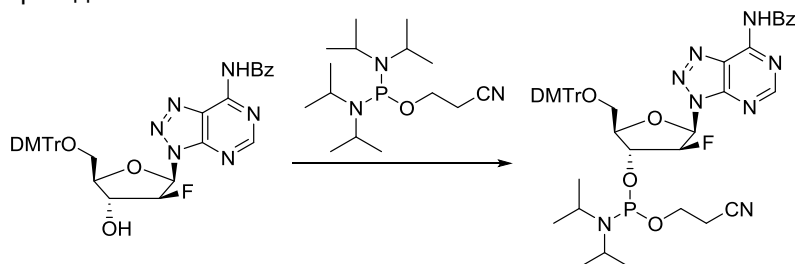


До розчину N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензаміду (1,25 г, 3,34 ммол) у піридині (15 мл) при 0 °C додавали DMTTrCl (1,58 г, 4,68 ммол). Розчин перемішували при rt протягом 1 години. На РХ-МС спостерігали пік з необхідною масою (m/e=677). Після часткової концентрації (до 5 мл) додавали EtOAc (20 мл) і воду (10 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (5 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>), концентрували і очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-60 % EtOAc в Hex з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 675,5 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,13-8,07 (м, 2H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,59 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,35-7,29 (м, 2H), 7,23-7,10 (м, 6H), 6,97 (д, J=6,5 Гц, 1H), 6,81-6,74 (м, 2H), 6,74-6,67 (м, 2H), 6,07 (д, J=5,7 Гц, 1H), 5,62 (дт, J=53, 7,0 Гц, 1H), 4,91-4,79 (м, 1H), 4,15-4,07 (м, 1H), 3,69 (с, 3H), 3,67 (с, 3H), 3,44 (дд, J=10,4, 8,0 Гц, 1H), 3,21 (дд, J=10,3, 2,4 Гц, 1H).

Одержання 2: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)-метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)-діізопропілфосфорамідит

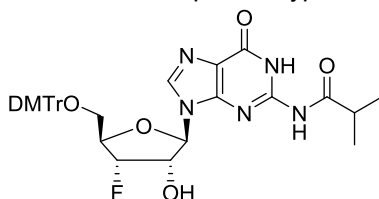


Етап 1: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)-метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)-діізопропілфосфорамідит

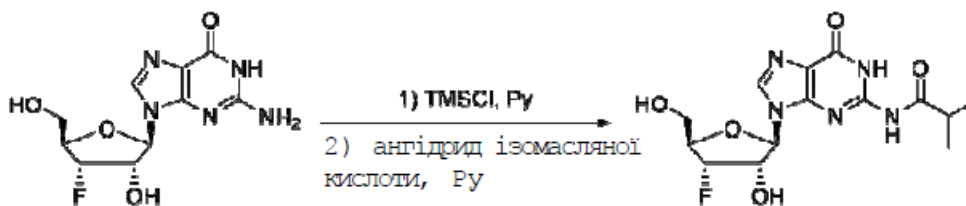


До розчину 3-((біс(діізопропіламіно)фосфіно)окси)-пропаннітрилу (8,02 г, 26,6 ммол) в ACN (90 мл) при rt додавали піридин-1-ію 2,2,2-трифторацетат (3,85 г, 19,95 ммол) і розчин N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)-метил)-3-фтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензаміду (9 г, 13,30 ммол) в ACN (90 мл). Одержану суміш перемішували протягом 1 години. Потім її концентрували, і осад розчиняли в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1000 мл), промивали водн. NaHCO<sub>3</sub> (1 %, 2×300 мл), водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у воді з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 877,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,01 (с, 1H), 8,92 (с, 1H), 8,11 (д, J=7,6 Гц, 2H), 7,66 (дт, J=42,3, 7,5 Гц, 3H), 7,32 (тд J=7,2, 6,6, 2,9 Гц, 2H), 7,22-7,00 (м, 9H), 6,83-6,63 (м, 4H), 5,86 (ддт, J=52,8, 17,6, 6,9 Гц, 1H), 5,16 (тд, J=17,7, 17,2, 8,8 Гц, 1H), 3,78-3,63 (м, 7H), 3,59-3,35 (м, 5H), 2,74 (т, J=5,9 Гц, 1H), 2,63 (т, J=5,9 Гц, 1H), 1,23-0,99 (м, 10H), 0,91 (д, J=6,7 Гц, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 150,26, 149,60 (2с, 1P).

Одержання 3: N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

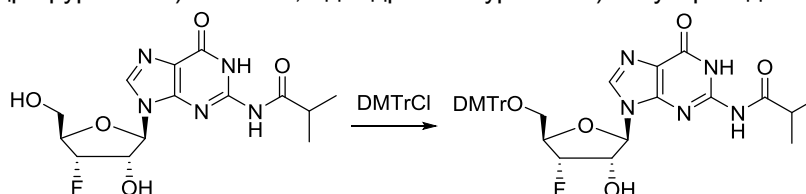


Етап 1: N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



До суспензії 2-аміно-9-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-ону (Carbosynth, кат. № ND10826, 1,50 г, 5,26 ммол) у піридині (30 мл) при 0-5 °C додавали TMSCl (2,86 г, 26,3 ммол), і суміш перемішували при rt протягом 30 хв. Потім по краплях додавали ангідрид ізомасляної кислоти (2,50 г, 15,8 ммол) і знову перемішували протягом 2 годин. Потім додавали MeOH (5,3 мл). Через 5 хв. по краплях додавали NH<sub>4</sub>OH (10,5 мл) і продовжували перемішувати протягом 30 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і додавали MeOH (2 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (18 мл) до випадання осаду. Нерозчинні речовини відфільтровували, і фільтрат концентрували і очищали колонковою флеш-хроматографією сумішшю 2-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 356,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,11 (с, 1H), 11,68 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 5,98 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,85 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,24 (т, J=5,4 Гц, 1H), 5,14 (д, J=4,1 Гц, 0,5H), 5,01 (д, J=4,2 Гц, 0,5H), 4,87-4,69 (м, 1H), 4,26 (т, J=4,4 Гц, 0,5H), 4,19 (т, J=4,4 Гц, 0,5H), 3,61 (т, J=4,9 Гц, 2H), 2,77 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 6H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -197,5 (с).

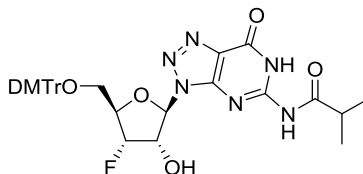
Етап 2: N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



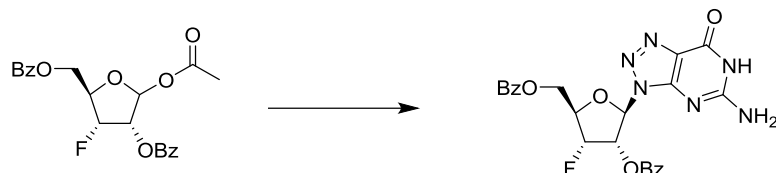
Здійснювали спільне випаровування N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (1,30 г, 3,66 ммол) і піридину (3×10 мл) і знову розчиняли в піридині (26 мл). До розчину при 0-5 °C додавали DMTrCl (1,36 г, 4,02 ммол). Потім перемішували при rt протягом 3 годин, після чого концентрували. Додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл, з 1 % Et<sub>3</sub>N), промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (15 мл), водою (10 мл) і сольовим розчином (10 мл). Органічний розчин сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі сумішшю 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 % Et<sub>3</sub>N) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 656,2 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,10 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,40-7,31 (м, 2H), 7,31-7,19 (м, 7H), 6,89-6,78 (м, 4H), 6,08 (д, J=6,1 Гц, 1H), 5,87 (д, J=7,3 Гц, 1H), 5,23 (дд, J=4,1, 1,8 Гц, 0H), 5,10 (д, J=4,4 Гц, 0H), 4,96 (дкв, J=22,4, 5,9 Гц, 1H), 4,30 (дт, J=26,1, 4,6 Гц, 1H), 3,74 (д, J=1,1 Гц, 6H), 3,39 (дд, J=10,6, 5,7 Гц, 1H), 3,22 (дд, J=10,6, 3,8 Гц, 1H), 2,76 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -198,1 (с, 1F).

Продукт Одержання 3 необов'язково може бути оброблений згідно з процедурою, описаною на етапах 4 і 5 Приготування 22 (нижче) з одержанням (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілгідрофосфату. PX-MC (ES, m/z): 720 [M-H]<sup>-</sup>.

Одержання 4: N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)ізобутирамід

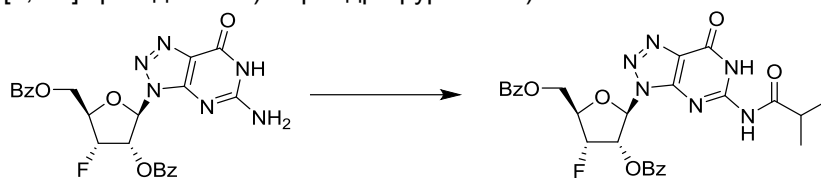


Етап 1: ((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(5-аміно-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



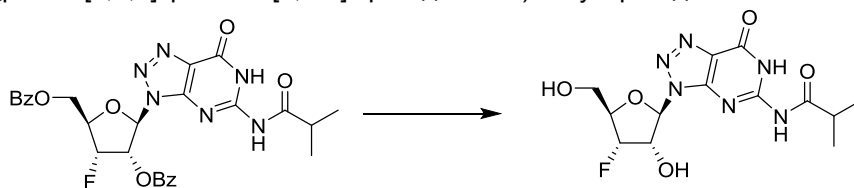
До суспензії 8-азагуаніну (5,14 г, 33,8 ммол) у безводному  $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 мл) при  $rt$  по краплях додавали (Е)-триметилсиліл-*N*-(триметилсиліл)ацетімідат (16,53 мл, 67,6 ммол), потім суміш перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $rt$ , і додавали розчин ((2*R*, 3*R*, 4*S*)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (6,8 г, 16,90 ммол) у безводному  $\text{CH}_3\text{CN}$  (20 мл), після чого по краплях додавали хлорид олова(IV) (67,6 мл, 67,6 ммол). Гомогенний розчин перемішували при  $70^\circ\text{C}$  протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до  $rt$  і концентрували. Осад розчиняли в  $\text{EtOAc}$  (1000 мл) і нейтралізували, виливаючи в нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (500 мл). Органічний шар відділяли, і водн. шар екстрагували за допомогою  $\text{EtOAc}$  ( $4 \times 500$  мл). Органічні шари об'єднували і промивали водою ( $3 \times 700$  мл), сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки без додаткового очищення. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 495,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 2: ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



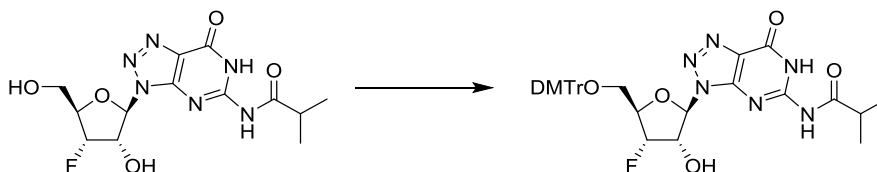
До розчину ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-5-(5-аміно-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (8 г, 16,18 ммол) з Етапу 1 у безводному DMA (40 мл) при  $rt$  по краплях додавали ангідрид ізомасляної кислоти (4,02 мл, 24,27 ммол). Суміш перемішували при  $140^\circ\text{C}$  протягом 4 годин. Реакційний розчин охолоджували і розбавляли  $\text{EtOAc}$  (600 мл), промивали нас. водн.  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ( $4 \times 500$  мл), сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали методом MPLC (220 г силікагелю, елювання в градієнті 100 % гексанів - 100 % етилацетату) з одержанням ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 565,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 3: *N*-(3-((2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-5-іл)ізобутирамід



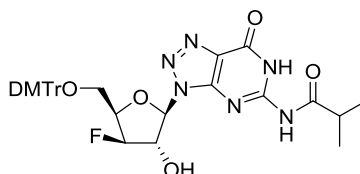
До розчину ((2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*R*)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-3-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (6 г, 10,63 ммол) в THF (20 мл),  $\text{CH}_3\text{OH}$  (16 мл) і води (4 мл) при  $0^\circ\text{C}$  додавали 5*N* водний  $\text{NaOH}$  (4,89 мл, 24,45 ммол) і перемішували протягом 1 години. Реакційну суміш нейтралізували мурашиною кислотою (1,223 мл, 31,9 ммол). Розчинник видаляли, і осад очищали за допомогою MPLC (120 г, силікагель, елювання в градієнті 100 %  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -20 %  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) з одержанням *N*-(3-((2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-5-іл)ізобутирамід. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 357,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 4: *N*-(3-((2*R*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3*H*-[1,2,3]триазоло[4,5-*d*]піримідин-5-іл)ізобутирамід



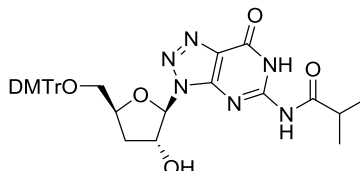
До розчину N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід (3 г, 8,42 ммол) у безводному піридині (40 мл) при 0 °C додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (3,42 г, 10,10 ммол). Водяну баню забирали, і реакційну суміш залишали нагріватися до RT і перемішували протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc (400 мл), промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл), водою (3×100 мл), сольовим розчином і сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували і концентрували. Неочищений продукт очищали методом MPLC (120 г силікагелю, елювання в градієнті 100 % CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-15 % CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) з одержанням N-(3-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід. PX-MC (ES, m/z): 659,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 5: N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід



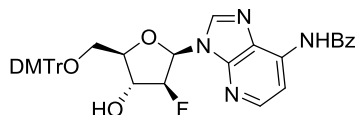
N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід одержували згідно з процедурою, аналогічною процедурі, описаній для Одержання 4, з використанням відповідним чином заміщеної рибози на Етапі 1. PX-MC (ES, m/z): 659,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 6: N-(3-((2R, 3R, 5S)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід

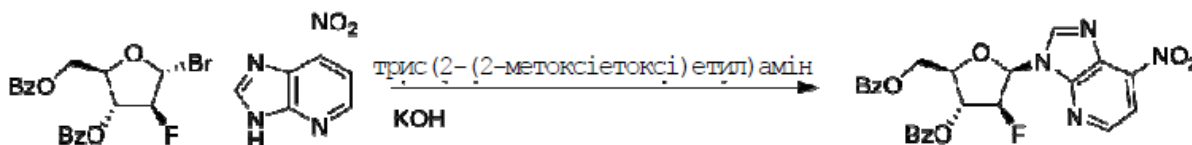


N-(3-((2R, 3R, 5S)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід одержували згідно з процедурою, аналогічною процедурі, описаній для Одержання 4, з використанням відповідним чином заміщеної рибози на Етапі 1. PX-MC (ES, m/z): 641,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 7: 3-{5-O-[біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил]-2-деокси-2-фтор-β-D-арабінофуранозил}-N-(фенілкарбоніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-амін



Етап 1: 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-O-(фенілкарбоніл)-β-D-арабінофуранозил]-7-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридин

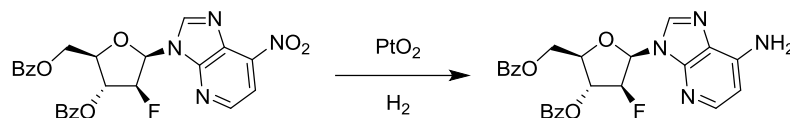


До перемішуваної суміші свіжорозмеленого KOH (308 мг, 5,48 ммол) в ацетонітрилі (50 мл) додавали трис(2-(2-метоксіетокси)етил)амін (0,070 мл, 0,219 ммол). Реакційну суміш витримували протягом 15 хв. при температурі навколишнього середовища з наступним

додаванням однією порцією 7-нітро-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (600 мг, 3,66 ммол). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. По краплях додавали розчин 2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\alpha$ -D-арабінофуранозилброміду (1700 мг, 4,02 ммол) в ацетонітрилі (10 мл), і одержану суміш інтенсивно перемішували при RT протягом 17 годин.

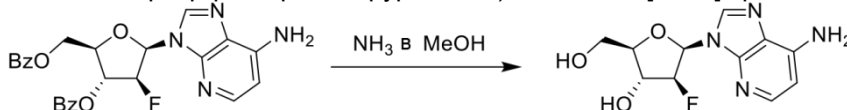
Реакційну суміш розбавляли нас. водн. хлоридом амонію (80 мл) і екстрагували DCM (3 $\times$ 150 мл). Органічні екстракти об'єднували, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали за допомогою колонкової хроматографії із силікагелем; 120 г упакованої (0-70 % етилацетат/гексани), з одержанням 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\beta$ -D-арабінофуранозил]-7-нітро-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину. MS: 507 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 2: 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\beta$ -D-арабінофуранозил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-амін



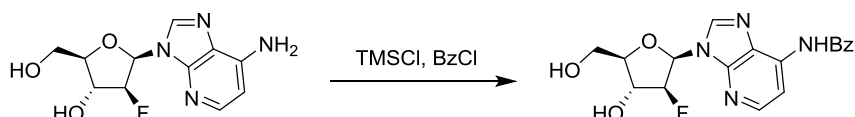
До перемішаного розчину 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\beta$ -D-арабінофуранозил]-7-нітро-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину (1380 мг, 2,72 ммол) у метанолі (55 мл) при RT додавали оксид платини(IV) (61,9 мг, 0,272 ммол). Реакційну суміш поміщали в атмосферу водню і перемішували при RT протягом 72 годин. Каталізатор видаляли фільтруванням через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску, і одержаний осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі (80 г) (0-40 % (3:1, етилацетат:етанол)/гексани) з одержанням 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\beta$ -D-арабінофуранозил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-аміну. MS: 477 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 3: 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-амін



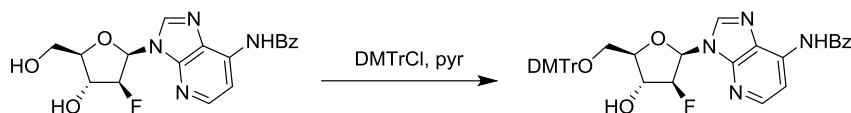
До перемішаного розчину 3-[2-деокси-2-фтор-3,5-біс-О-(фенілкарбоніл)- $\beta$ -D-арабінофуранозил]-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-аміну (995 мг, 2,09 ммол) у метанолі (36 мл) при температурі навколишнього середовища додавали аміак (7N у метанолі, 12 мл, 84,0 ммол). Одержаний розчин нагрівали до 80 °C і перемішували протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до RT і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад суспендували в суміші метанол/дихлорметан і обробляли ультразвуком до випадання з розчину осаду. Тверду речовину збирали фільтруванням через скляну фриту з одержанням 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-аміну. MS: 269 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 4: 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-N-(фенілкарбоніл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-амін



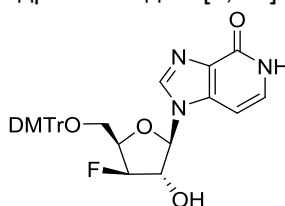
До перемішаного розчину 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-аміну (550 мг, 2,05 ммол) у піридині (6,5 мл) при RT додавали TMSCl (2,62 мл, 20,5 ммол). Одержаний розчин перемішували протягом 1,5 години з наступним додаванням бензоїлхлориду (0,357 мл, 3,08 ммол). Після перемішування протягом ще однієї години до реакційної суміші додавали воду (2,15 мл), а потім перемішували протягом 45 хв. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, і додавали водний аміак (28 % в/в) (0,370 мл, 4,79 ммол). Реакційну суміш знову нагрівали до RT і перемішували протягом 45 хв. і потім концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад поміщали у воду (20 мл) і екстрагували етиловим спиртом (3 $\times$ 40 мл). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі (120 г) (0-7 % метанол/дихлорметан) з одержанням 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-N-(фенілкарбоніл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-аміну. MS: 373 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 5: 3-{5-О-[біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил]-2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил}-N-(фенілкарбоніл)-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-7-амін

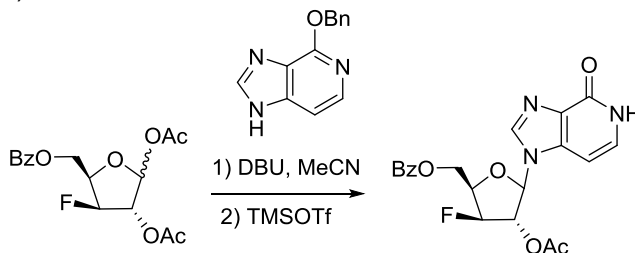


До перемішуваної суміші 3-(2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил)-N-(фенілкарбоніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-аміну (185 мг, 0,497 ммол) і 4А молекулярних сит у піридині (3 мл) при 0 °C додавали однією порцією 4,4'-диметокситритилхлорид (253 мг, 0,745 ммол). Реакційну суміш залишали нагріватися до RT і перемішували протягом 18 годин. Сита видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад поміщали в суміш метанол/ефір і додавали у воду. Фази розділяли, і водний шар екстрагували ефіром (3 рази). Органічні екстракти об'єднували, промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі (40 г, попередньо упакований) (0-40 % (3:1, етилацетат:етанол)/гексани) з одержанням 3-{5-O-[біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил]-2-деокси-2-фтор- $\beta$ -D-арабінофуранозил}-N-(фенілкарбоніл)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-аміну. MS: 675 (M+H)<sup>+</sup>.

Одержання 8: 1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он

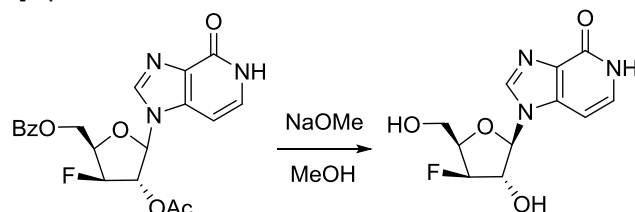


Етап 1: ((2R, 3S, 4S)-4-ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



До суспензії 4-(бензілокси)-1H-імідазо[4,5-c]піридину (0,795 г, 3,53 ммол) і (3S, 4S, 5R)-5-((бензоїлокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-2,3-діїлдіацетату (1 г, 2,94 ммол) в ACN (20 мл) і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) при 0 °C в атмосфері Ar додавали 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-a]азепін (1,34 г, 8,815 ммол). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. Потім до розчину додавали триметилсилілтрифторметансульфонат (3,92 г, 17,65 ммол) і перемішували при 0 °C протягом 30 хв., після чого нагрівали до 80 °C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до rt, і додавали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (10 мл) і воду (30 мл). Проводили екстракцію з EtOAc (3x50 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили над (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували, і осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 1-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 416,3 [M+H]<sup>+</sup>.

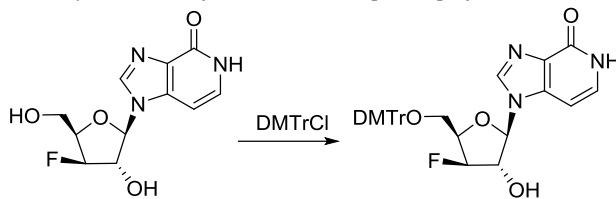
Етап 2: 1-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он



До розчину ((2R, 3S, 4S)-4-ацетокси-3-фтор-5-(4-оксо-4,5-дигідро-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (2,5 г, 5,3 ммол) в MeOH (10 мл) додавали метанолат натрію (3,47 г, 21,2 ммол). Розчин перемішували при rt протягом 1 години, потім нейтралізували AcOH, і концентрували. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (AQ C18) елюванням сумішшю 0-30 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5 mM) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 270,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  11,31 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,23 (д, J=7,1 Гц,

1H), 6,62 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,37 (д, J=2,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=2,8 Гц, 1H), 5,22-4,98 (м, 2H), 4,54 (д, J=17,7 Гц, 1H), 4,28 (дтд, J=29,6, 6,0, 3,1 Гц, 1H), 3,93-3,62 (м, 2H).

Етап 3: 1-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піридин-4-он



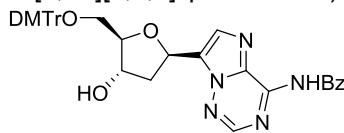
5

До перемішуваного розчину 1-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-((гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1H-імідазо[4,5-с]піридин-4(5H)-ону (340 мг, 1,26 ммол) у піридині (3 мл) при rt додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)біс(метоксибензол) (426 мг, 1,1 ммол). Перемішували протягом 4 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску, і осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 1-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 % Et<sub>3</sub>N) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 572,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,32 (д, J=5,9 Гц, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,41 (д, J=7,8 Гц, 2H), 7,37-7,15 (м, 8H), 6,86 (дд, J=10,5, 8,6 Гц, 4H), 6,60 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,50-6,36 (м, 1H), 5,92 (д, J=2,6 Гц, 1H), 5,77 (с, 1H), 5,27-5,06 (м, 1H), 4,65-4,42 (м, 2H), 3,73 (д, J=2,6 Гц, 6H), 3,30-3,24 (м, 1H).

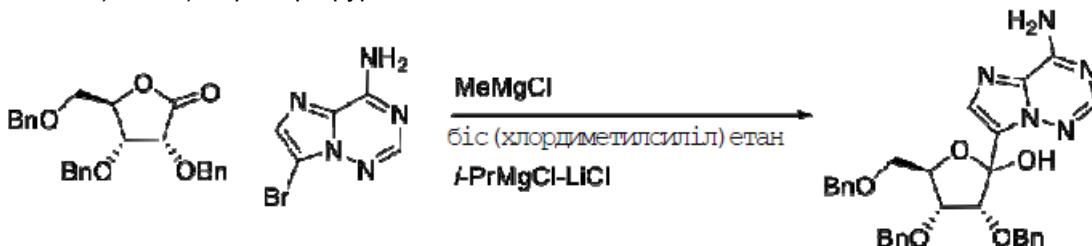
10

15

Одержання 9: N-(7-((2R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензамід



Етап 1: (3R, 4R, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагідрофуран-2-ол



20

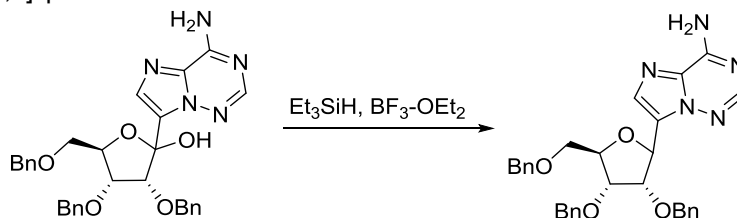
До перемішуваної суміші 7-бромімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (41 г, 0,19 мл) в THF (0,50 л) при 0 °C додавали по краплях MeMgBr (3,0М у THF, 66 мл, 0,19 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °C. Додавали однією порцією бис(хлордиметилсиліл)етан (41 г, 190 ммол). Потім по краплях додавали MeMgBr (3,0М у діетиловому ефірі, 66 мл, 0,19 мл), підтримуючи внутрішню температуру нижче 10 °C. Додавали i-PrMgCl-LiCl (1,3М у THF, 0,16 л, 0,21 мл), підтримуючи при цьому внутрішню температуру нижче 10 °C. Суміш (3R, 4R, 5R)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)дигідрофуран-2(3H)-ону (160 г, 0,38 мл) в THF додавали по краплях при 0 °C, і суміш залишали нагріватися до rt і перемішували протягом 12 годин. Суміш розбавляли насиченим водним розчином амонію хлориду (100 мл) і екстрагували етилацетатом (3×1000 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали колонковою хроматографією (висота колонки: 2500 мм, діаметр: 1000 мм, градієнт 25-75 % етилацетату в гексанах) з одержанням (3R, 4R, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)-метил)-тетрагідрофуран-2-олу.

25

30

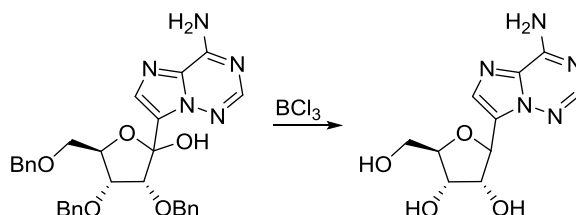
35

Етап 2: 7-((3S, 4R, 5R)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)-метил)тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



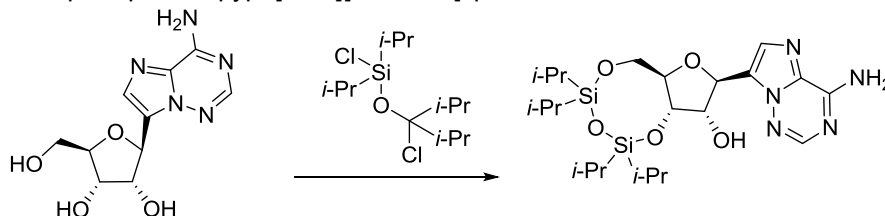
До перемішуваної суміші (3R, 4R, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)-метил)тетрагідрофуран-2-олу (64 г, 0,12 ммол) в DCM (1,3 л) при 0 °C додавали триетилсилан (81 г, 0,69 мл), а потім діетиловий ефір трифториду бору (21 г, 0,15 мл). Потім суміш залишали нагріватися до 25 °C, після чого перемішували протягом 1 години. Додавали ще діетиловий ефір трифториду бору (57 г, 0,40 мл), після чого суміш нагрівали до 35 °C протягом 4 годин. При охолодженні до rt, реакцію зупиняли додаванням насиченого водного розчину бікарбонату (200 мл), і виконували екстракцію етилацетатом (3×300 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали колонковою хроматографією (градієнт 15-75 % етилацетату в гексанах) з одержанням 7-((3S, 4R, 5R)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)тетрагідрофуран-2-іл)-імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну. MS (ES, m/z): 538 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 3: (3R, 4S, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-3,4-діол



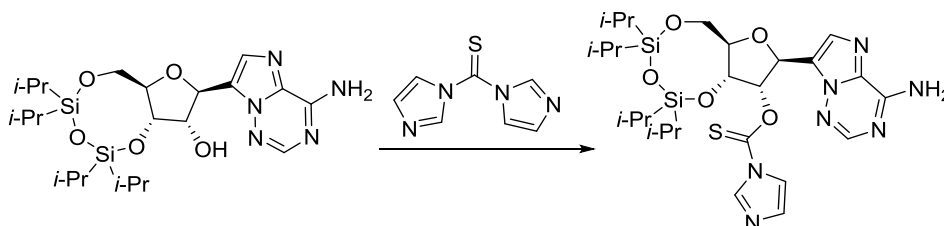
До перемішуваної суміші 7-((3S, 4R, 5R)-3,4-біс(бензилокси)-5-((бензилокси)метил)-тетрагідрофуран-2-іл)-імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (12 г, 22 ммол) в DCM (850 мл) при -78 °C додавали по краплях трихлорид бору (18 г, 0,16 мл). Після додавання суміш перемішували при -78 °C протягом 3 годин. Через 3 години реакцію зупиняли додаванням метанолу (50 мл) при -78 °C, і залишали суміш нагріватися до температури 25 °C. Суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний осад очищали колонковою хроматографією (градієнт 9-25 % метанолу в дихлорметані) з одержанням (3R, 4S, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діолу.

Етап 4: (6aR, 8S, 9S, 9aS)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]-триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фуросил-3,2-f[1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-ол



До перемішуваної суміші (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (4,0 г, 15 ммол) у піридині (0,10 л) додавали 1,3-дихлор-1,1,3,3-тетраізопропілдисилоксан (5,8 мл, 18 ммол). Через 3 години суміш розбавляли толуолом (50 мл) і потім концентрували. Одержану суміш поміщали в DCM і метанол, а потім додавали силікагель (40 г). Суміш концентрували, тримали під вакуумом протягом 1 години і потім очищали колонковою хроматографією (градієнт 0-80 % етилацетату в гексанах) з одержанням (6aR, 8S, 9S, 9aS)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]-триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фуросил-3,2-f[1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-олу. MS (ES, m/z): 510 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: O-((6aR, 8S, 9S, 9aR)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фуросил-3,2-f[1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-іл)1H-імідазол-1-карботіоат



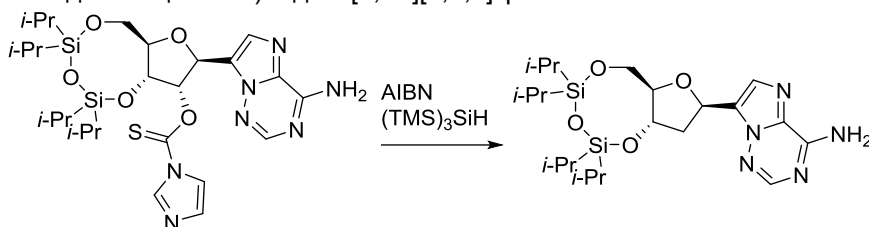
До суміші (6aR, 8S, 9S, 9aS)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фуросил-3,2-f[1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-олу (6,45 г, 12,7 ммол) в



ацетонітрилі (63,0 мл) і піридині (63,0 мл) додавали 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (2,71 г, 15,2 ммол). Через 90 хв. додавали ще 1,1'-тіокарбонілдіімідазол (2,71 г, 15,2 ммол), і суміш перемішували протягом ночі. Після перемішування протягом ночі суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією (градієнт 0-100 % етилацетату в гексанах) з одержанням

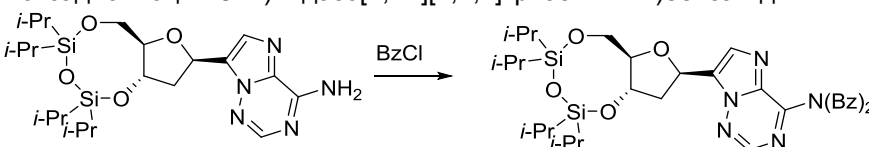
О-((6aR, 8S, 9S, 9aR)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]-триоксацилоцин-9-іл)1H-імідазол-1-карботіоату. MS (ES, m/z): 620 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6: 7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-амін



До суміші О-((6aR, 8S, 9S, 9aR)-8-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-9-ілу) (5,65 г, 9,11 ммол) у толуолі (91,0 мл) додавали 2,2'-азобіс(2-метилпропіонітрил) (0,300 г, 1,82 ммол) і трис(триметилсиліл)-силан (4,22 мл, 13,7 ммол). Суміш нагрівали до 85 °С протягом 30 хв. Через 30 хв. суміш залишали охолоджуватися до рт і поміщали відразу в колонку і очищали (градієнт 0-80 % етилацетату в гексанах) з одержанням 7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну. MS (ES, m/z): 494 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 7: N-бензоїл-N-(7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензамід



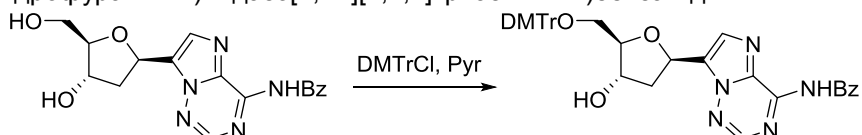
До суміші 7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-аміну (15,7 г, 31,8 ммол) у піридині (64,0 мл) додавали бензоїлхлорид (11,0 мл, 95,0 ммол), і суміш нагрівали до 50 °С протягом 45 хв. Через 45 хв. суміш залишали охолоджуватися до рт. Після охолодження випав осад, який був відфільтрований. Фільтрат розбавляли DCM (50 мл) і толуолом (50 мл). Суміш концентрували до приблизно 50 мл. Суміш фільтрували, і тверді речовини промивали DCM. Фільтрат і змивання об'єднували, поміщали в колонку і очищали (градієнт 0-50 % етилацетату в гексанах) з одержанням N-бензоїл-N-(7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензаміду. MS (ES, m/z): 702 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 8: N-(7-((2R, 4S, 5R)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензамід



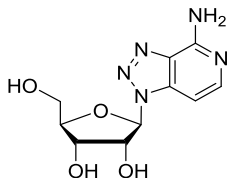
До суміші N-бензоїл-N-(7-((6aR, 8R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-фууро[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксацилоцин-8-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензаміду (10 г, 14 ммол) у тетрагідрофурані (0,14 л) додавали TBAF (1,0M у THF, 29 мл, 29 ммол), і суміш перемішували протягом 1 години. Через 1 годину суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією з одержанням N-(7-((2R, 4S, 5R)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензаміду. MS (ES, m/z): 356 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 9: N-(7-((2R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензамід

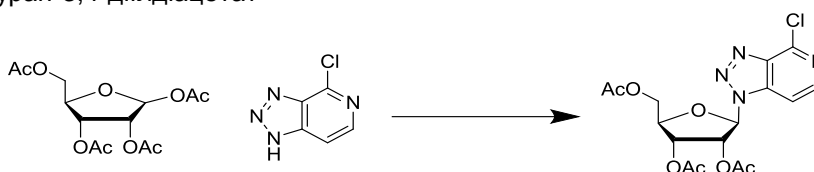


До суміші N-(7-((2R, 4S, 5R)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензаміду (6,1 г, 17 ммол) у піридині (86 мл) при 0 °C додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)ен)біс(метоксибензол) (5,8 г, 17 ммол), і суміш залишали нагріватися до RT протягом ночі. Після перемішування протягом ночі суміш розбавляли толуолом і потім концентрували при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (градієнт 0-100 % етилацетату в гексанах) з одержанням N-(7-((2R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4-іл)бензаміду. MS (ES, m/z): 658 [M+H]<sup>+</sup>.

Одержання 10: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-аміно-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-1-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діол

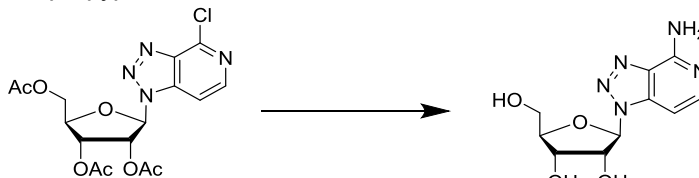


Етап 1: (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-1-іл)тетрагідрофуран-3,4-діїлдіацетат



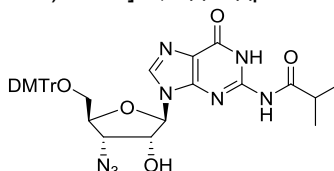
До суспензії 4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридину (1,0 г, 6,5 ммол) і (3R, 4R, 5R)-5-(ацетоксиметил)тетрагідрофуран-2,3,4-тріїлдіацетату (3,1 г, 9,7 ммол) у нітродметані (50 мл) додавали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (1,23 мл, 9,7 ммол), і одержану суміш нагрівали до 50 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до rt, розбавляли 100 мл DCM і промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Відділений органічний шар сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-100 % EtOAc:EtOH (3:1)/гексан. PX-MC (ES, m/z): 413,07 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, xХлороформ-d): δ 8,40 (д, J=5,8 Гц, 1H), 7,56 (д, J=5,8 Гц, 1H), 6,43 (д, J=4,1 Гц, 1H), 6,17 (дд, J=5,3, 4,1 Гц, 1H), 5,74 (т, J=5,3 Гц, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,58 (ддд, J=5,3, 3,9, 2,9 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=12,5, 3,9 Гц, 1H), 2,17 (д, J=18,8 Гц, 6H), 2,03 (с, 3H).

Етап 2: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(4-аміно-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-1-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діол



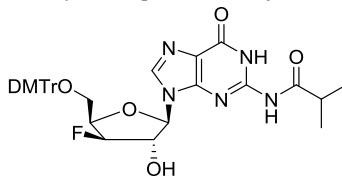
До розчину (2R, 3R, 4R, 5R)-2-(ацетоксиметил)-5-(4-хлор-1H-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-1-іл)тетрагідрофуран-3,4-діїлдіацетату (1,2 г, 2,9 ммол) в MeOH (8,3 мл) додавали 7N розчин аміаку в MeOH (8,3 мл, 58,1 ммол). Реакційну суміш перемішували при 150 °C у герметичному трубчастому реакторі високого тиску Q-Tube™ протягом 18 годин. Надлишок розчинника видаляли при зниженому тиску, і осад очищали на колонці з оберненою фазою на силікагелі елюванням сумішшю 0-10 % ацетонітрил/H<sub>2</sub>O, що містить 0,05 % TFA. PX-MC (ES, m/z): 268,17 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 13,87 (с, 2H), 9,34 (с, 4H), 7,89 (д, J=7,1 Гц, 2H), 7,51 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,42 (с, 4H), 7,32 (с, 6H), 7,22 (с, 5H), 6,69 (с, 2H), 6,30 (д, J=4,9 Гц, 2H), 5,72 (с, 2H), 5,41 (с, 2H), 4,75-4,67 (м, 0H), 4,65 (т, J=5,0 Гц, 2H), 4,27 (т, J=4,6 Гц, 2H), 4,07 (кв, J=4,2 Гц, 2H), 3,86-3,67 (м, 2H), 3,69-3,58 (м, 2H), 3,54 (дд, J=12,0, 4,7 Гц, 2H), 3,48-3,38 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 3,23 (с, 0H), 1,76 (д, J=0,5 Гц, 5H), 1,11 (дт, J=26,0, 7,1 Гц, 1H).

Одержання 11: 9-{3-азидо-5-O-[біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метил]-3-деокси-β-D-рибофуранозил}-2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2005, 24(10-12), 1707-1727).

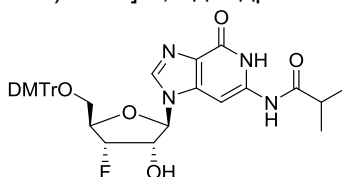
Одержання 12: 9-{5-O-[бис(4-метоксифеніл)(феніл)метил]-3-деокси-3-фтор-β-D-ксилофуранозил}-2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



5

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Tetrahedron Letters, 1989, 30(24), 3171-3174).

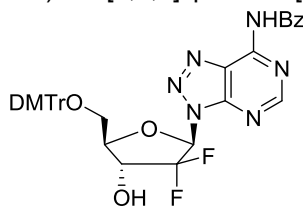
Одержання 13: 1-{5-O-[бис(4-метоксифеніл)(феніл)метил]-3-деокси-3-фтор-β-D-рибофуранозил}-6-[(2-метилпропаноїл)аміно]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-с]піримідин-4-он



10

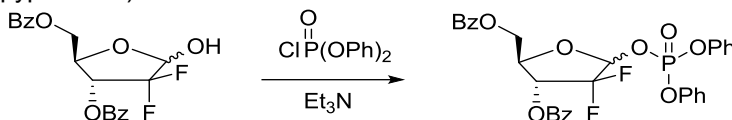
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (WO 2002057425).

Одержання 14: N-(3-((2R, 4R, 5R)-5-((бис(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід



15

Етап 1: (((2R, 3R)-3-(бензоїлокси)-5-((дифеноксіфосфорил)-окси)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат

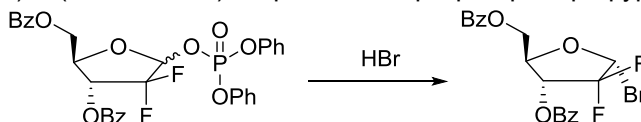


20

До ((2R, 3R)-3-(бензоїлокси)-4,4-дифтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (20,0 г, 52,9 ммол) у толуолі (150 мл) при 0 °C додавали по краплях Et<sub>3</sub>N (7,74 мл, 55,5 ммол) і дифенілфосфорилхлорид (12,1 мл, 58,2 ммол) у толуолі (20 мл). Реакційну суміш нагрівали до rt і перемішували протягом 3 годин. Завершення реакції відслідковували по РХ-МС (m/e=611). Додавали воду (30 мл) і водн. HCl (1M, 5 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×30 мл). Об'єднаний органічний розчин промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (20 мл) і сольовим розчином (20 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Осад очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-30 % EtOAc в Hex з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 611,3 [M+H]<sup>+</sup>.

25

Етап 2: ((2R, 3R, 5R)-3-(бензоїлокси)-5-бром-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат

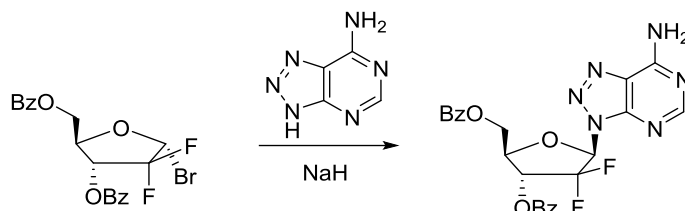


30

До ((2R, 3R)-3-(бензоїлокси)-5-((дифеноксіфосфорил)окси)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (23,8 г, 39,0 ммол) при 0 °C додавали HBr в оцтовій кислоті (33 %, 51,2 мл, 292 ммол). Після того, як суміш нагрілася до rt, її перемішували. Через 6 годин результати РХ-МС показали завершення реакції (m/e=441 і 443). CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (200 мл) додавали, і органічний шар промивали водою (2×50 мл), нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2×50 мл) і сольовим розчином (50 мл), потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 441,1, 443,1 [M+H]<sup>+</sup>.

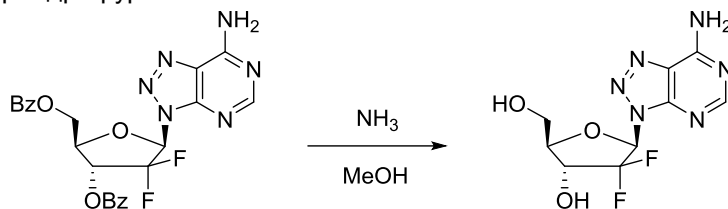
35

Етап 3: (2R, 3R, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((бензоїлокси)метил)-4,4-дифтортетрагідрофуран-3-ілбензоат



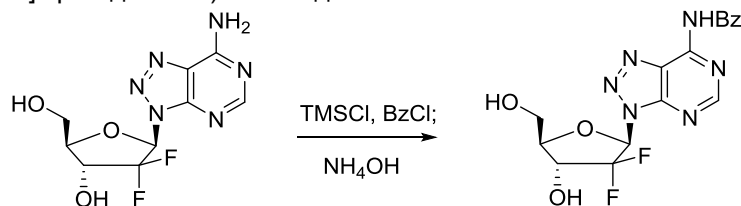
До суміші 3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-аміну (3,21 г, 23,6 ммол) в NMP (60 мл) додавали NaH (60 %, 0,979 г, 24,5 ммол). Суміш інтенсивно перемішували, і через 1 годину утворення бульбашок повністю завершилося. До цієї суміші додавали ((2R, 3R, 5R)-3-(бензоїлокси)-5-бром-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат (чистий, 8,00 г, 18,1 ммол). Суміш інтенсивно перемішували протягом 30 хв., потім нагрівали до 90 °C протягом 5 годин. Після охолодження до rt до неї додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (300 мл) і воду (150 мл). Фази розділяли, і органічну фазу промивали водою (8×150 мл) і сольовим розчином (50 мл), сушили (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували. Осад очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-30 % EtOAc з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 497,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,44 (с, 1H), 8,15-8,08 (м, 2H), 8,08-7,99 (м, 2H), 7,63 (ддт, J=8,7, 7,1, 1,3 Гц, 1H), 7,56-7,44 (м, 3H), 7,40-7,32 (м, 2H), 6,79-6,68 (м, 2H), 6,04 (уш.с, 2H), 4,92-4,84 (м, 1H), 4,80-4,72 (м, 2H).

Етап 4: (2R, 3R, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4,4-дифтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ол



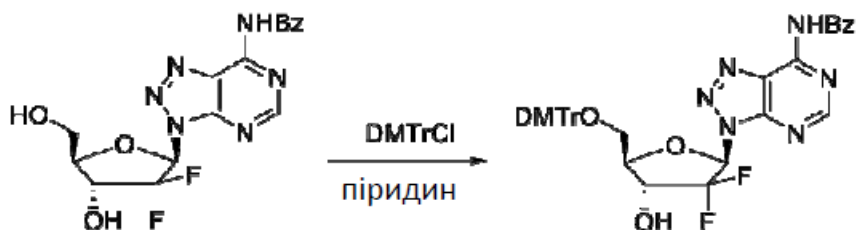
До (2R, 3R, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((бензоїлокси)метил)-4,4-дифтортетрагідрофуран-3-ілбензоату (1,05 г, 2,11 ммол) додавали аміак в MeOH (7N, 9,0 мл, 63 ммол), і суміш перемішували протягом 24 годин. Завершення реакції відслідковували по РХ-МС (m/e=289). Суміш концентрували, і осад очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-15 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 289,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,65 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 6,65 (д, J=12,4 Гц, 1H), 6,40 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,03 (дд, J=6,4, 5,3 Гц, 1H), 4,83 (дкв, J=16,5, 8,9 Гц, 1H), 4,00 (т, J=6,7 Гц, 1H), 3,77 (ддд, J=12,3, 5,2, 2,5 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,5, 6,3 Гц, 1H).

Етап 5: N-(3-((2R, 4R, 5R)-3,3-дифтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід



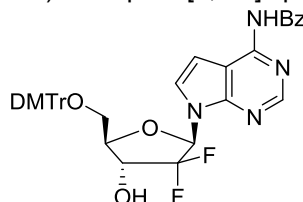
До розчину (2R, 3R, 5R)-5-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4,4-дифтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-олу (0,57 г, 2,0 ммол) у піридині (15 мл) при 0 °C додавали TMSCl (0,55 мл, 4,3 ммол). Суміш нагрівали до rt і перемішували протягом 1 години, після чого охолоджували до 0 °C, і по краплях додавали BzCl (0,34 мл, 2,9 ммол). Реакційну суміш повільно нагрівали до rt протягом 2 годин. Завершення реакції відслідковували по РХ-МС (m/e=393, 497). Суміш охолоджували до 0 °C, і додавали гідроксид амонію (28 %, 1,1 мл, 7,9 ммол). Через 30 хв. суміш концентрували, і осад очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 393,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,02 (с, 1H), 9,01 (с, 1H), 8,13-8,07 (м, 2H), 7,73-7,66 (м, 1H), 7,64-7,55 (м, 2H), 6,86 (д, J=11,6 Гц, 1H), 6,46 (д, J=6,7 Гц, 1H), 5,01 (дд, J=6,3, 5,4 Гц, 1H), 4,86 (дт, J=16,7, 8,3 Гц, 1H), 4,04 (ддд, J=8,8, 6,2, 2,6 Гц, 1H), 3,78 (ддд, J=12,3, 5,4, 2,7 Гц, 1H), 3,68 (дт, J=12,4, 6,2 Гц, 1H).

Етап 6: N-(3-((2R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензамід

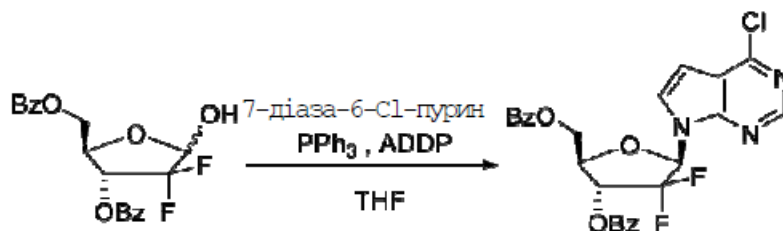


До розчину N-(3-((2R, 4R, 5R)-3,3-дифтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензаміду (0,68 г, 1,7 ммол) у піридині (15 мл) при 0 °С додавали DMTrCl (0,65 г, 1,9 ммол). Суміш перемішували при rt протягом 1 години. На РХ-МС був присутній пік необхідної маси ( $m/e=695$ ). Після часткової концентрації (до 5 мл) додавали EtOAc (20 мл) і воду (10 мл). Фази розділяли, і водний шар екстрагували EtOAc (2×10 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином, сушили ( $MgSO_4$ ), концентрували і очищали методом колонкової хроматографії на силікагелі елююванням сумішшю 0-60 % EtOAc в Hex з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 695,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (500 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  12,05 (с, 1H), 8,93 (с, 1H), 8,11 (д,  $J=7,6$  Гц, 2H), 7,70 (м, 1H), 7,60 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,38-7,32 (м, 2H), 7,25-7,13 (м, 7H), 6,96 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 6,84-6,73 (м, 4H), 6,48 (д,  $J=6,9$  Гц, 1H), 4,97 (дкв,  $J=16,7, 8,3$  Гц, 1H), 4,23 (м, 1H), 3,70 (с, 3H), 3,69 (с, 3H), 3,42-3,36 (м, 1H), 3,32-3,28 (м, 1H).

Одержання 15: N-(7-((2R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід

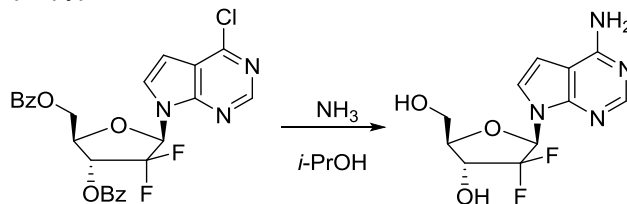


Етап 1: ((2R, 3R, 5R)-3-(бензоїлокси)-5-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



До розчину 4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідину (4,06 г, 26,4 ммол) і ((2R, 3R)-3-(бензоїлокси)-4,4-дифтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (10,0 г, 26,4 ммол) і трифенілфосфіну (20,80 г, 79 ммол) в THF (100 мл) додавали по краплях (Е)-діазен-1,2-діїлбіс(піперидин-1-ілметанон) (20,01 г, 79 ммол). Одержаний розчин повільно нагрівали до rt. Після перемішування протягом 2 годин суміш концентрували. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою 0-20 % EtOAc у петролейному ефірі з одержанням необхідного продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 514,3  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (300 МГц,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  8,71 (с, 1H), 8,08-7,87 (м, 5H), 7,76-7,42 (м, 6H), 6,98 (дд,  $J=10,3, 7,9$  Гц, 1H), 6,84 (д,  $J=3,8$  Гц, 1H), 6,29 (ддд,  $J=10,0, 6,0, 3,8$  Гц, 1H), 5,44 (кв,  $J=5,5$  Гц, 1H), 4,79-4,60 (м, 2H).

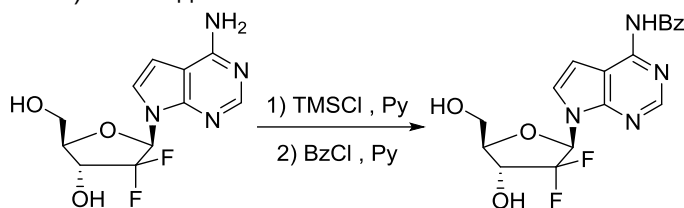
Етап 2: (2R, 3R, 5R)-5-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4,4-дифтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ол



Розчин ((2R, 3R, 5R)-3-(бензоїлокси)-5-(4-хлор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (1,9 г, 3,70 ммол) в  $NH_3/2$ -пропанолі (насичений при -78 °С, 100 мл) перемішували при 90 °С протягом 16 годин, потім охолоджували до rt, концентрували, і осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою 0-10 % MeOH в  $CH_2Cl_2$  з одержанням необхідного продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 287,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР

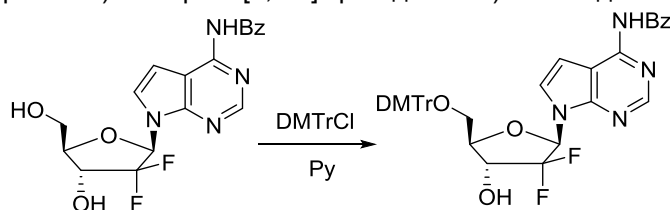
(300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,06 (с, 1H), 7,40-7,25 (м, 1H), 7,14 (с, 2H), 6,82 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,60 (д, J=3,7 Гц, 1H), 6,34 (дд, J=16,2, 2,1 Гц, 1H), 4,88 (т, J=5,7 Гц, 1H), 4,27 (ддд, J=9,9, 6,2, 3,6 Гц, 1H), 4,08 (дкв, J=6,8, 4,1, 3,5 Гц, 1H), 3,78 (дт, J=11,1, 5,4 Гц, 1H), 3,62 (дт, J=11,4, 5,8 Гц, 1H).

Етап 3: N-(7-((2R, 4R, 5R)-3,3-дифтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід



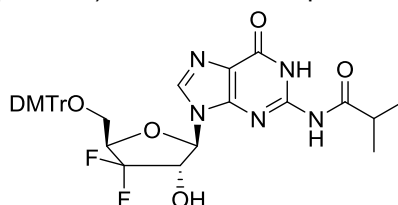
До розчину (2R, 3R, 5R)-5-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-4,4-дифтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-олу (900 мг, 3,14 ммол) у піридині (15 мл) при 0 °С додавали хлортриметилсилан (3,42 г, 31,4 ммол). Суміш охолоджували до rt протягом 1 години і по краплях додавали бензоїлхлорид (663 мг, 4,72 ммол). Через 2 години додавали NH<sub>4</sub>OH (28 %, 15,00 мл), і суміш перемішували протягом 0,5 години. Одержану суміш концентрували, і осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням необхідного продукту. PX-МС (ES, m/z): 391,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,61 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,97-7,91 (м, 1H), 7,67-7,51 (м, 2H), 7,50-7,47 (м, 1H), 6,70 (д, J=3,9 Гц, 1H), 6,56 (дд, J=15,6, 1,5 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=9,4, 3,6 Гц, 1H), 4,16 (д, J=5,6 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=11,5, 5,2 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=11,5, 6,5 Гц, 1H), 3,12 (с, 2H).

Етап 4: N-(7-((2R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід

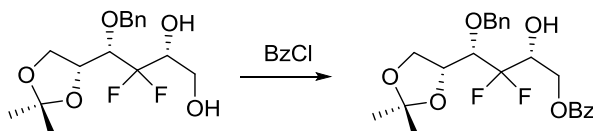


До розчину N-(7-((2S, 4R, 5R)-3,3-дифтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензаміду (1,1 г, 2,82 ммол) у піридині (12 мл) при 0 °С додавали 4,4'-(хлор(феніл)метилен)біс(метоксибензол) (0,955 г, 2,82 ммол). Суміш нагрівали до RT і перемішували протягом 3 годин, потім концентрували. Продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі за допомогою 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> одержанням необхідного продукту. PX-МС (ES, m/z): 693,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,25 (с, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,09-8,01 (м, 2H), 7,60-7,48 (м, 2H), 7,47-7,36 (м, 3H), 7,33-7,18 (м, 7H), 6,91-6,78 (м, 4H), 6,75-6,57 (м, 3H), 5,76 (с, 1H), 4,55-4,33 (м, 2H), 3,74 (с, 6H), 3,44 (т, J=8,7 Гц, 1H), 3,35 (с, 1H).

Одержання 16: N-(9-((2R, 3S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



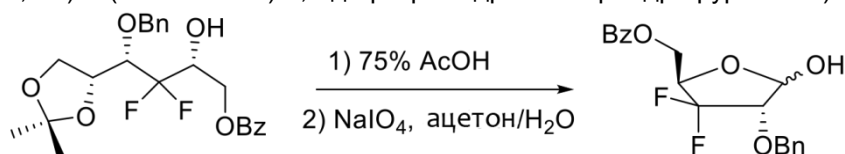
Етап 1: (2R, 4S)-4-(бензоїлокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3,3-дифтор-2-гідроксибутилбензоат



До розчину (2R, 4S)-4-(бензоїлокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3,3-дифторбутан-1,2-діолу (3,50 г, 10,5 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (52 мл) і піридині (26 мл) при -70 °С додавали по краплях бензоїлхлорид (1,48 г, 10,5 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 мл) протягом 50 хв. Через 2 години додавали метанол (150 мл). Суміш перемішували при RT протягом 0,5 години. Додавали воду (200 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували ефіром (4×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водн. HCl (1N, 2×150 мл), нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2×150 мл) і сольовим розчином (2×150

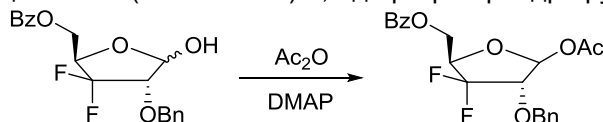
мл), потім сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі ( $\text{EtOAc}$ /петролейний ефір=1/10) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11-8,01 (м, 2H), 7,61-7,55 (м, 1H), 7,48-7,31 (м, 7H), 4,89-4,53 (м, 4H), 4,46-4,41 (м, 1H), 4,40-4,29 (м, 1H), 4,17-4,02 (м, 2H), 3,98-3,84 (м, 0,5H), 3,74-3,66 (м, 0,5H), 1,46 (с, 3H), 1,28 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -106,8 (д,  $J=270,7$  Гц, 1F), -119,2 (д,  $J=270,7$  Гц, 1F).

Етап 2: ((2R, 4S)-4-(бензоїлокси)-3,3-дифтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



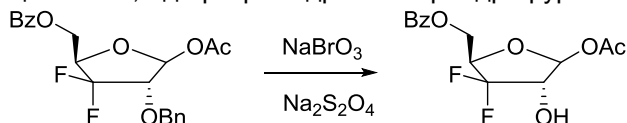
(2R, 4S)-4-(бензоїлокси)-4-((R)-2,2-диметил-1,3-діоксолан-4-іл)-3,3-дифтор-2-гідроксибутилбензоат (3,00 г, 6,87 ммол) розчиняли у водн.  $\text{AcOH}$  (75 %, 66 мл). Розчин перемішували при 50 °C протягом 3 годин, частково концентрували. Осад повторно розчиняли в ацетоні (33 мл). У цей розчин при rt додавали періодат натрію (1,20 г, 5,61 ммол) у воді (33 мл). Через 1,5 години тверду речовину відфільтровували і промивали ацетоном. Фільтрат концентрували. Додавали воду і  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , і шари розділяли. Водний шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (4×150 мл). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/5) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,05-8,01 (м, 2H), 7,59-7,52 (м, 1H), 7,46-7,35 (м, 7H), 5,49-5,42 (м, 1H), 4,99-4,72 (м, 1H), 4,67-4,47 (м, 4H), 4,11-3,80 (м, 1H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -117,1 (д,  $J=240,6$  Гц, 1F), -117,9 (д,  $J=251,9$  Гц, 1F).

Етап 3: ((2R, 4S)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



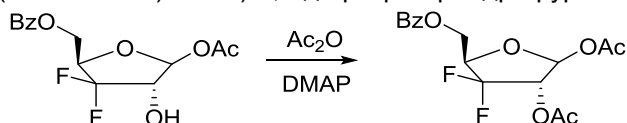
До розчину ((2R, 4S)-4-(бензоїлокси)-3,3-дифтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (2,40 г, 6,59 ммол) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (66 мл) при rt додавали по краплях N, N-диметилпіридин-4-амін (0,080 г, 0,659 ммол) і оцтовий ангідрид (4,03 г, 39,5 ммол). Через 6 годин реакцію зупиняли додаванням нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×150 мл) і сольовим розчином (2×100 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/7) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,08-7,89 (м, 2H), 7,61-7,48 (м, 1H), 7,47-7,25 (м, 7H), 6,15 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,89-4,75 (м, 1H), 4,73-4,40 (м, 4H), 4,18-4,02 (м, 1H), 1,98 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -116,5 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F), -120,9 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F).

Етап 4: ((2R, 4S)-5-ацетокси-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



До розчину ((2R, 4S)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (2,50 г, 6,15 ммол) в  $\text{EtOAc}$  (60 мл) додавали бромат натрію (5,57 г, 36,9 ммол) у воді (46 мл). Суміш інтенсивно перемішували, і до неї по краплях додавали дитіоніт натрію (6,43 г, 36,9 ммол) у воді (92 мл) протягом 1 години. Через 5 годин шари розділяли і водн. шар екстрагували  $\text{EtOAc}$  (5×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн.  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (2×150 мл) і сольовим розчином (2×150 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/5) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10-7,89 (м, 2H), 7,63-7,50 (м, 1H), 7,48-7,30 (м, 2H), 6,09 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,71-4,42 (м, 3H), 4,36-4,26 (м, 1H), 2,04 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (282 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -119,5 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F), -122,0 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F).

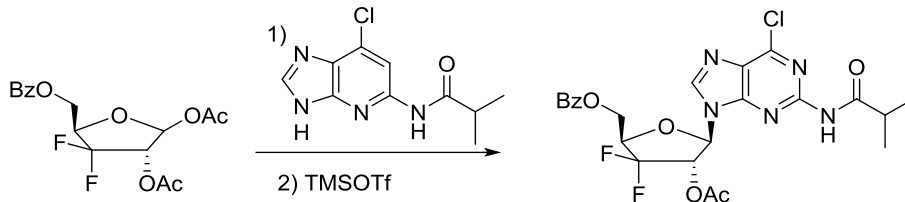
Етап 5: (3S, 5R)-5-((бензоїлокси)метил)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2,3-діїлдіацетат



До розчину ((2R, 4S)-5-ацетокси-3,3-дифтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (2,00 г, 6,32 ммол) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (84 мл) при rt по краплях додавали DMAP (0,08 г, 0,632 ммол) і

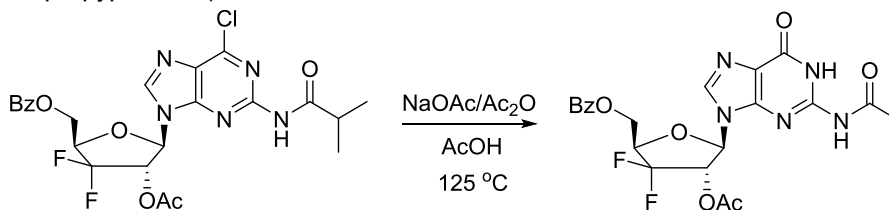
оцтовий ангідрид (3,87 г, 37,9 ммол). Через 6 годин реакцію зупиняли додаванням нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (30 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×140 мл). Об'єднані органічні шари промивали водою (2×140 мл) і сольовим розчином (2×140 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/6) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,11-8,01 (м, 2H), 7,63-7,54 (м, 1H), 7,50-7,41 (м, 2H), 6,20 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,39 (д,  $J=8,0$  Гц, 1H), 4,69-4,48 (м, 3H), 2,23 (с, 3H), 2,08 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -117,6 (д,  $J=251,9$  Гц, 1F), -119,5 (д,  $J=251,9$  Гц, 1F).

Етап 6: ((2R, 4S, 5R)-4-ацетокси-5-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



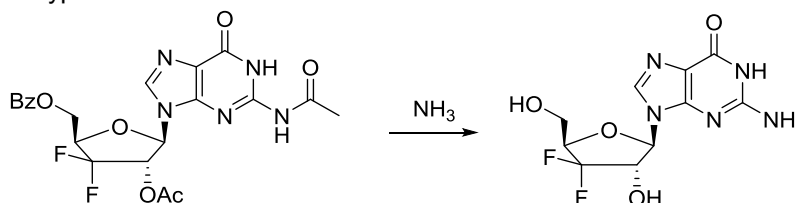
До розчину (3S, 5R)-5-((бензоїлокси)метил)-4,4-дифтортетрагідрофуран-2,3-діїлдіацетату (2,20 г, 6,14 ммол) і N-(6-хлор-9H-пурин-2-іл)ізобутирамід (1,77 г, 7,37 ммол) в ACN (80 мл) при 0 °C додавали 2,3,4,6,7,8,9,10-октагідропіримідо[1,2-а]азепін (2,80 мл, 18,4 ммол). Через 0,5 години до реакційної суміші додавали по краплях триметилсилілтрифторметансульфонат (6,82 мл, 36,8 ммол) при 0 °C. Через 0,5 години суміш нагрівали при 80 °C протягом 16 годин. Потім реакцію зупиняли шляхом додавання води (150 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували EtOAc (3×150 мл). Об'єднані органічні шари промивали нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (2×150 мл) і сольовим розчином (2×150 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі (етилацетат/петролейний ефір=1/1) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  8,10 (с, 1H), 8,08-7,98 (м, 2H), 7,64-7,53 (м, 1H), 7,51-7,40 (м, 2H), 6,25 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,98-5,93 (м, 1H), 4,85-4,53 (м, 3H), 2,92-2,80 (м, 1H), 2,22 (с, 3H), 1,28 (д,  $J=4,0$  Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  -116,7 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F), -118,1 (д,  $J=248,2$  Гц, 1F).

Етап 7: ((2R, 4S, 5R)-5-(2-ацетамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-4-ацетокси-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



До розчину ((2R, 4S, 5R)-4-ацетокси-5-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (1,80 г, 3,35 ммол) в AcOH (29 мл) додавали ацетат натрію (1,37 г, 16,7 ммол) і оцтовий ангідрид (29 мл). Реакційну суміш перемішували при 125 °C протягом 2,5 години, потім охолоджували до  $rt$ , і додавали MeOH (50 мл). Суміш концентрували при зниженому тиску, і осад випарювали разом з етилом (2×50 мл). Додавали DCM (150 мл) і воду (150 мл), і шари розділяли. Органічну фазу промивали нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$  (2×150 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і концентрували з одержанням продукту. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 492,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 8: 2-аміно-9-((2R, 3S, 5R)-4,4-дифтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он

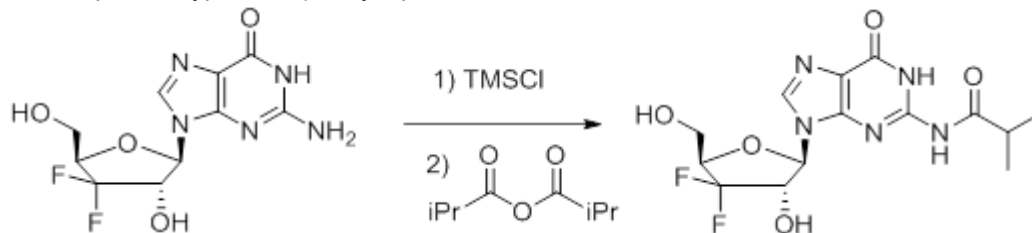


До ((2R, 4S, 5R)-5-(2-ацетамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-4-ацетокси-3,3-дифтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (чистий, 1,80 г, 3,66 ммол) додавали  $\text{NH}_3$  в MeOH (7M, 90 мл, MeOH). Суміш перемішували при  $rt$  протягом 60 годин, потім концентрували і очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 5-20 % MeCN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 мМ) з одержанням продукту.  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10,7 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,56-6,44 (м, 3H), 5,62 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,32 (т,  $J=5,4$  Гц, 1H), 4,90-4,77 (м, 1H), 4,23-4,08



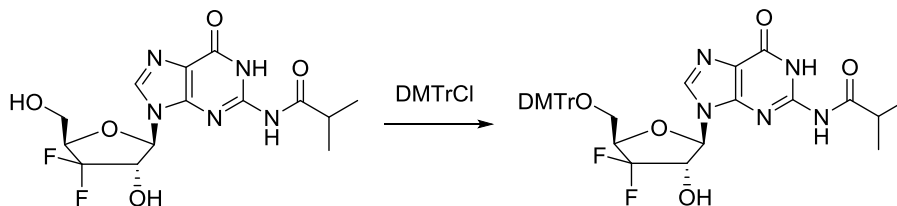
(м, 1H), 3,68-3,52 (м, 2H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (282 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -113,1 (д,  $J=234,1$  Гц, 1F), -121,8 (д,  $J=234,1$  Гц, 1F).

Етап 9: N-(9-((2R, 3S, 5R)-4,4-дифтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



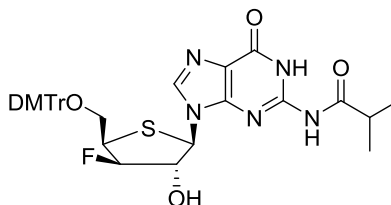
2-Аміно-9-((2R, 3S, 5R)-4,4-дифтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (800 мг, 2,64 ммол) випарювали разом з піридином (3×3 мл), потім знову ресуспендували в піридині (13 мл). До суміші при 0 °C по краплях додавали хлортриметилсилан (1,686 мл, 13,19 ммол). Суміш нагрівали до rt і перемішували протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, і по краплях додавали ангідрид ізомасляної кислоти (0,656 мл, 3,96 ммол). Суміш нагрівали до rt, перемішували протягом 2 годин, і потім у реакційну суміш додавали воду (4 мл) і  $\text{NH}_4\text{OH}$  (8 мл). Через 30 хв. суміш концентрували. Осад очищали колонковою флеш-хроматографією за допомогою 0-10 %  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 374,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,11 (с, 1H), 11,69 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 6,58 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,74 (дд,  $J=9,0, 3,0$  Гц, 1H), 5,33 (т,  $J=6,0$  Гц, 1H), 4,96-4,83 (м, 1H), 4,26-4,17 (м, 1H), 3,72-3,62 (м, 2H), 2,80-2,71 (м, 1H), 1,11 (д,  $J=9,0$  Гц, 6H).

Етап 10: N-(9-((2R, 3S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4,4-дифтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

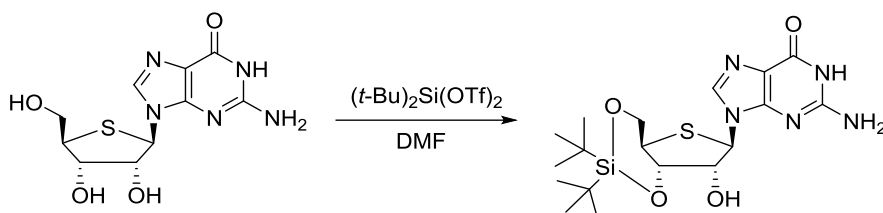


N-(9-((2R, 3S, 5R)-4,4-дифтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (640 мг, 1,714 ммол) випарювали разом з піридином (3×3 мл) і потім повторно ресуспендували в піридині (5,7 мл). До суспензії додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)-біс(метоксибензол) (639 мг, 1,886 ммол), і суміш перемішували протягом 16 годин. Потім її концентрували, після чого випарювали разом з толуолом (3×20 мл). Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі елююванням сумішшю 1-30 %  $\text{MeOH}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (що містить 1 %  $\text{Et}_3\text{N}$ ) з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 676,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (300 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,11 (с, 1H), 11,61 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,34 (д,  $J=6,0, 3,0$  Гц, 2H), 7,28-7,19 (м, 7H), 6,85-6,80 (м, 4H), 6,71 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,78 (д,  $J=6,0$  Гц, 1H), 5,13-5,05 (м, 1H), 4,46-4,39 (м, 1H), 3,71 (с, 6H), 3,46-3,40 (м, 1H), 3,22-3,18 (м, 1H), 2,78-2,70 (м, 1H), 1,11 (д,  $J=9,0$  Гц, 6H).

Одержання 17: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

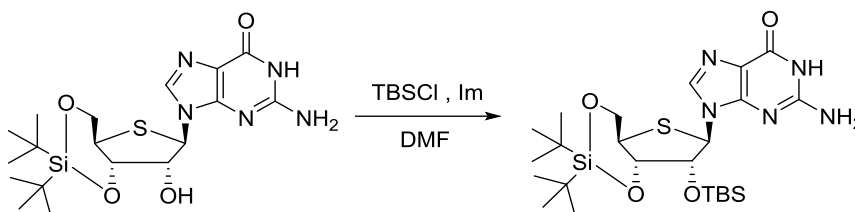


Етап 1: 2-аміно-9-((4aR, 6R, 7R, 7aR)-2,2-ди-трет-бутил-7-гідрокситетрагідро-4H-тієно[3,2-d][1,3,2]діоксасилін-6-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



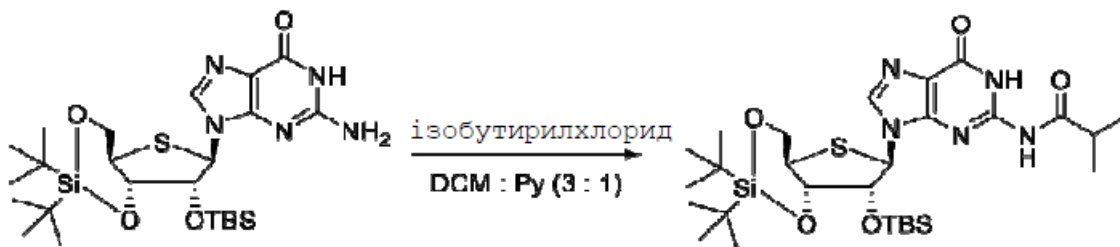
У перемішувану суспензію 2-аміно-9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-1H-пурин-6(9H)-ону (15 г, 50,1 ммол) в DMF (150 мл) при 0 °C в атмосфері Ar вводили ди-терт-бутилсиландіілбіс(трифторметансульфонат) (26,5 г, 60,1 ммол). Одержаний розчин перемішували при rt протягом 1 години. Його використовували на наступному етапі реакції відразу без очищення. PX-MC (ES, m/z): 440,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 2: 2-аміно-9-((4aR, 6R, 7R, 7aR)-2,2-ди-терт-бутил-7-((терт-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідро-4H-тієно[3,2-d][1,3,2]діоксасилін-6-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



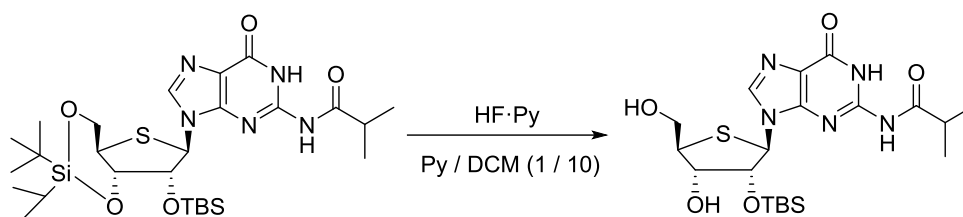
До реакційної суміші з попереднього етапу при 0 °C додавали однією порцією 1H-імідазол (17,05 г, 251 ммол). Суміш перемішували при rt протягом 0,5 години. До суміші додавали трет-бутилхлордиметилсилан (15,10 г, 100 ммол), і перемішували при 60 °C протягом 16 годин. Потім леткі компоненти видаляли при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в холодному метанолі (75 мл), фільтрували і промивали холодним метанолом (2×30 мл). Тверду речовину тримали при зниженому тиску з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 554,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,49 (с, 2H), 5,53 (с, 1H), 4,46 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,42 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=9,9, 4,7 Гц, 1H), 4,21 (т, J=10,5 Гц, 1H), 3,70-3,64 (м, 1H), 1,04 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,92 (с, 9H), 0,19 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

Етап 3: N-(9-((4aR, 6R, 7R, 7aR)-2,2-ди-терт-бутил-7-((терт-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідро-4H-тієно[3,2-d][1,3,2]діоксасилін-6-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



2-Аміно-9-((4aR, 6R, 7R, 7aS)-2,2-ди-терт-бутил-7-((терт-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідро-4H-тієно[3,2-d][1,3,2]діоксасилін-6-іл)-1H-пурин-6(9H)-он (29,1 г, 52,5 ммол) випарювали разом із сухим піридином (3×50 мл) і повторно розчиняли в піридині (70 мл) і дихлорметані (210 мл). Суміш наповнювали Ar і охолоджували до 0 °C. У суміш додавали ізобутирилхлорид (11,20 г, 105 ммол) і перемішували при rt протягом 4 годин, потім концентрували при зниженому тиску. Тверду речовину суспендували в холодному метанолі (100 мл), фільтрували і промивали холодним метанолом (3×50 мл). Тверду речовину витримували при зниженому тиску з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 624,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,13 (с, 1H), 11,39 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 5,61 (с, 1H), 4,66 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,48 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,38-4,33 (м, 1H), 4,21 (т, J=9,9 Гц, 1H), 3,76-3,70 (м, 1H), 2,84-2,80 (м, 1H), 1,13 (д, J=6,7 Гц, 6H), 1,06 (с, 9H), 1,01 (с, 9H), 0,91 (с, 9H), 0,16 (с, 3H), 0,11 (с, 3H).

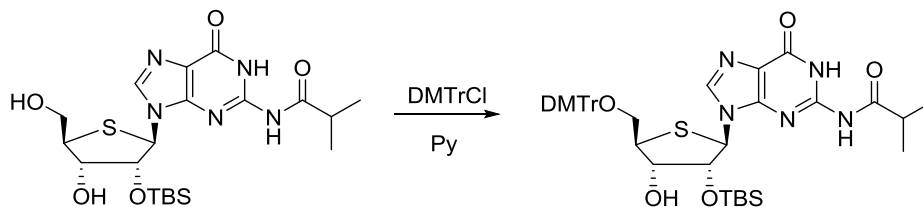
Етап 4: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-((терт-бутилдиметилсиліл)-окси)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



HF-піридин (26,6 г, 188 ммол) при 0 °С розбавляли піридином (29 мл). Одержаний розчин повільно додавали до перемішуваної суспензії N-(9-((4aR, 6R, 7R, 7aS)-2,2-ди-трет-бутил-7-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідро-4H-тієно[3,2-d][1,3,2]діоксасилін-6-іл)-6-оксо-6,9-

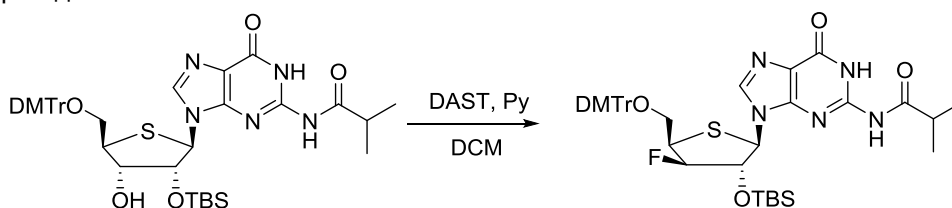
5 дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (29,3 г, 47,0 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (290 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при 0 °С протягом 2 годин. Реакційну суміш розбавляли CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), промивали водою (500 мл) і нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 484,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,05 (с, 1H), 11,73 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 5,89 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,34 (д, J=3,9 Гц, 1H), 5,27 (т, J=5,6 Гц, 1H), 4,60 (дд, J=8,1, 3,2 Гц, 1H), 4,19-4,17 (м, 1H), 3,80-3,74 (м, 1H), 3,66-3,60 (м, 1H), 3,30 (т, J=8,0 Гц, 1H), 2,80-2,73 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,68 (с, 9H), -0,06 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

Етап 5: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (21 г, 43,4 ммол) випарювали разом з піридином (3×50 мл) і розчиняли в піридині (210 мл). Додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)ен)біс(метоксибензол) (16,2 г, 47,8 ммол), і суміш перемішували при rt протягом 3 годин, а потім концентрували при зниженому тиску і випарювали разом з толуолом (3×50 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-40 % EtOAc в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (що містить 0,1 % Et<sub>3</sub>N) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 786,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,06 (с, 1H), 11,71 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,37-7,22 (м, 7H), 6,92 (д, J=8,5 Гц, 4H), 5,87 (д, J=7,2 Гц, 1H), 5,44 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,40 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 4,19 (д, J=5,9 Гц, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,54-3,35 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 1H), 2,83-2,71 (м, 1H), 1,11 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,70 (с, 9H), -0,08 (с, 3H), -0,29 (с, 3H).

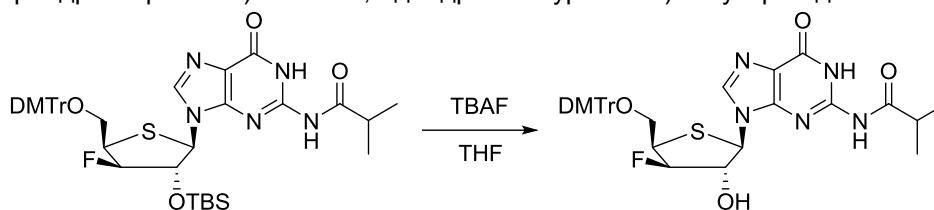
Етап 6: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-фтортетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



До розчину N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (22 г, 28,0 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (220 мл) при 0 °С додавали по краплях піридин (18,11 мл, 224 ммол) і DAST (14,79 мл, 112 ммол). Реакційну суміш залишали нагріватися до rt і перемішували протягом 7 годин, потім її охолоджували до 0 °С, і реакцію зупиняли повільним додаванням нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (500 мл). Додатково додавали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 мл), і фази розділяли. Органічну фазу промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (3×200 мл) і сольовим розчином (300 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 45-95 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5 мМ) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 788,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,06 (с, 1H), 11,56 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,44-7,42 (м, 2H), 7,34-7,23 (м, 7H), 6,92-6,89 (м, 4H), 5,71 (д, J=4,9 Гц, 1H), 5,14 (дт, J=51,0, 5,6

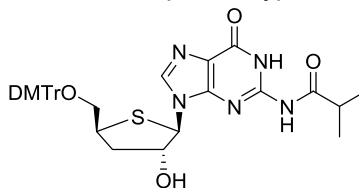
Гц, 1H), 5,01-4,96 (м, 1H), 3,88-3,85 (м, 1H), 3,75 (с, 6H), 3,57 (т, J=8,8 Гц, 1H), 3,50 (дд, J=10,0, 5,3 Гц, 1H), 2,81-2,74 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,00 (с, 3H), -0,16 (с, 3H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ , ppm):  $\delta$  -193,99 (с, 1F).

Етап 7: N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

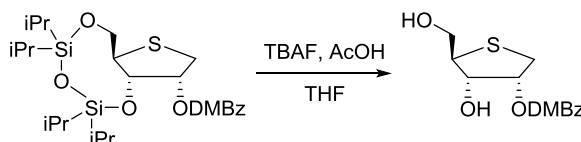


До розчину N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-фтортетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (7,2 г, 6,85 ммол) в THF (70 мл) при  $rt$  додавали по краплях TBAF (1,0M в THF, 8,22 мл, 8,22 ммол). Суміш перемішували при  $rt$  протягом 30 хв., розчин концентрували, і додавали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 мл). Суміш промивали  $\text{NaHCO}_3$  (3×200 мл) і сольовим розчином (200 мл), і органічну фазу відділяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували, очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 mM) з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 674,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,02 (ш, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,44-7,41 (м, 2H), 7,36-7,24 (м, 7H), 6,94-6,90 (м, 4H), 6,33 (уш.с, 1H), 5,78 (д, J=2,7 Гц, 1H), 5,19 (дт, J=50,2, 4,0 Гц, 1H), 4,80-4,75 (м, 1H), 4,10-4,02 (м, 1H), 3,76 (с, 6H), 3,55 (дд, J=9,3, 5,6 Гц, 1H), 3,44 (т, J=8,9 Гц, 1H), 2,79-2,71 (м, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  -194,75 (с).

Одержання 18: N-(9-((2R, 3R, 5S)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

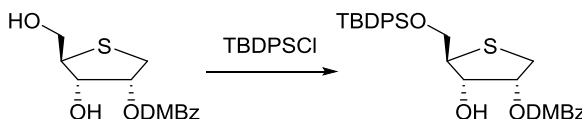


Етап 1: (3R, 4S, 5R)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



До розчину (6aR, 9R, 9aS)-2,2,4,4-тетраізопропілтетрагідро-6H-тієно[3,2-f][1,3,5,2,4]триоксасилоцин-9-іл-2,4-диметоксибензоату (60 г, 108 ммол) в THF (500 мл) додавали  $\text{AcOH}$  (13,59 г, 226 ммол) і TBAF в THF (1M, 226 мл, 226 ммол). Через 1 годину розчин концентрували при зниженому тиску і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-20 %  $\text{EtOAc}$  в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 315,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7,87 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,58-6,46 (м, 2H), 5,51 (дт, J=5,0, 3,7 Гц, 1H), 4,31 (тд, J=6,9, 3,7 Гц, 1H), 3,88 (д, J=12,0 Гц, 8H), 3,58 (дт, J=7,1, 4,7 Гц, 1H), 3,26 (дд, J=12,2, 5,0 Гц, 1H), 3,15-3,01 (м, 2H), 2,31 (с, 1H).

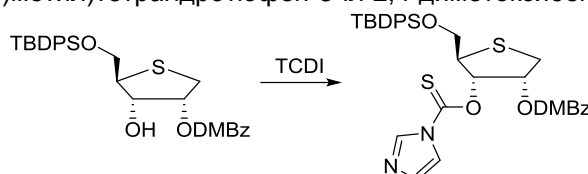
Етап 2: (3R, 4S, 5R)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-4-гідрокситетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



До розчину (3R, 4S, 5R)-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (33 г, 105 ммол) у піридині (300 мл) додавали трет-бутилхлордифенілсилан (43,3 г, 157 ммол). Розчин перемішували при  $rt$  протягом 4 годин. Потім додавали воду (300 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3×300 мл). Об'єднаний органічний шар промивали сольовим розчином (300 мл), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 1-10 %  $\text{EtOAc}$  у петролейному ефірі з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 575,3  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$

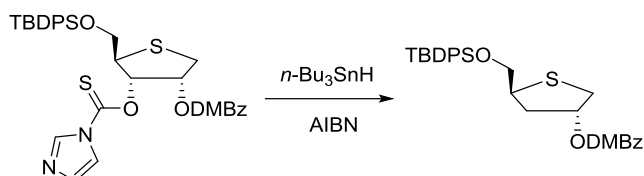
7,83 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,68 (т, J=5,5 Гц, 5H), 7,54-7,38 (м, 6H), 6,69-6,60 (м, 2H), 5,40 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,35-5,29 (м, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,05 (д, J=7,3 Гц, 1H), 3,85 (д, J=7,2 Гц, 6H), 3,78-3,66 (м, 1H), 3,55 (д, J=7,2 Гц, 1H), 3,14 (дд, J=11,0, 5,0 Гц, 1H), 2,86-2,77 (м, 1H), 1,03 (с, 9H).

Етап 3: (3R, 4S, 5R)-4-(((1H-імідазол-1-карбоніюіл)окси)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



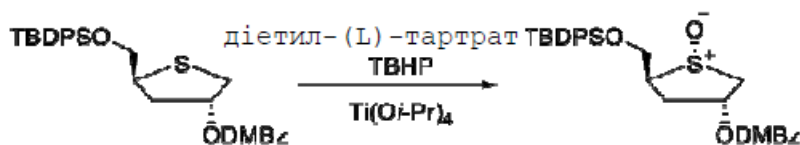
До розчину (3R, 4S, 5R)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-метил)-4-гідрокситетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (48 г, 87 ммол) у дихлоретані (500 мл) додавали ді(1H-імідазол-1-іл)метантіон (20,12 г, 113 ммол). Розчин нагрівали при 85 °С в атмосфері Ar протягом 1 години. Потім його концентрували і використовували на наступному етапі без очищення. PX-MC (ES, m/z): 663,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: (3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)-метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



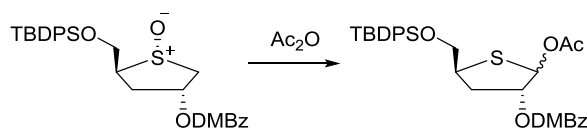
До розчину (3R, 4S, 5R)-4-(((1H-імідазол-1-карбоніюіл)окси)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (неочищений, 57,6 г, 87 ммол) в THF (40 мл) і толуолі (200 мл) додавали трибутилолово (139 г, 478 ммол). Розчин нагрівали при 95 °С і додавали 2,2'-(діазен-1,2-дііл)біс(2-метилпропаннітрил) (1,427 г, 8,69 ммол) у толуолі (200 мл) протягом 30 хв. Через 1 годину одержану суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-10 % EtOAc у петролейному ефірі з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 537,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 7,88 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,77-7,67 (м, 4H), 7,50-7,36 (м, 6H), 6,58-6,48 (м, 2H), 5,70 (п, J=3,8 Гц, 1H), 3,95-3,74 (м, 10H), 3,28 (дд, J=12,0, 4,6 Гц, 1H), 3,10-3,02 (м, 1H), 2,49-2,39 (м, 1H), 1,92 (ддд, J=13,3, 8,6, 4,1 Гц, 1H), 1,09 (с, 9H).

Етап 5: (1R, 3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-1-оксидтетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



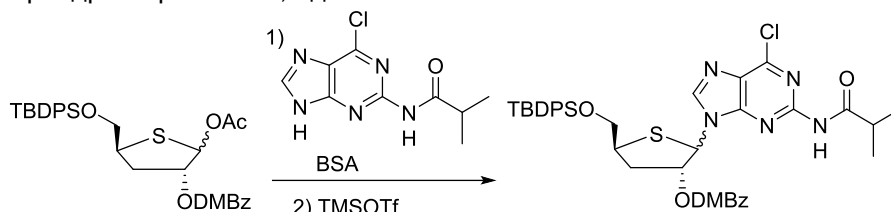
До розчину Ti(OiPr)<sub>4</sub> (23,29 мл, 78 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 мл) в атмосфері Ar додавали по краплях діетил-(L)-тарtrat (38,3 мл, 224 ммол). Через 10 хв. суміш охолоджували до -20 °С, і потім додавали по краплях TBHP у декані (~5,5M, 27,1 мл, 149 ммол). Через 5 хв. до реакційної суміші додавали при -20 °С розчин (3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (40 г, 74,5 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (130 мл). Одержану суміш перемішували при -20 °С протягом 16 годин. Реакцію зупиняли додаванням льодяної води (300 мл), і розчин залишали нагріватися до г. Осад, що випав, відфільтровували і промивали EtOAc (3×300 мл). Фільтрат промивали водою (3×200 мл). Водний шар екстрагували EtOAc (400 мл). Об'єднаний органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали флеш-хроматографією елюванням сумішшю 0-70 % EtOAc у петролейному ефірі з одержанням продукту (суміш двох ізомерів). PX-MC (ES, m/z): 553,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,81 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,75-7,61 (м, 4H), 7,54-7,39 (м, 6H), 6,67-6,56 (м, 2H), 5,66 (кв, J=3,8 Гц, 1H), 4,12 (дт, J=10,5, 4,4 Гц, 1H), 3,92-3,79 (м, 8H), 3,58-3,42 (м, 1H), 3,20-3,09 (м, 1H), 2,97 (д, J=15,0 Гц, 1H), 2,05 (ддд, J=14,5, 10,5, 4,3 Гц, 1H), 1,02 (с, 9H).

Етап 6: (3R, 5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)-окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



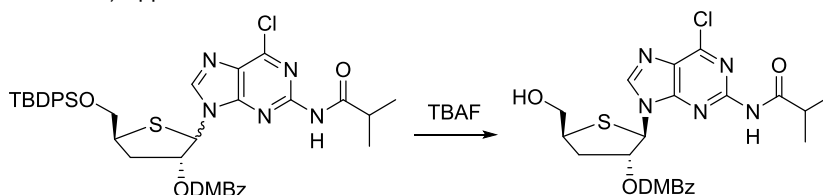
Розчин (3R, 5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)-окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (21 г, 34,2 ммол) в оцтовому ангідриді (210 мл) нагрівали при 110 °С. Після перемішування протягом 3,5 години реакційну суміш охолоджували до *rt* і концентрували. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі шляхом елюювання сумішшю 0-20 % EtOAc у петролейному ефірі з одержанням продукту. PX-МС (ES, *m/z*): 535,3 [M-OAc]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,76-7,61 (м, 5H), 7,46 (дкв, J=7,6, 4,5, 3,7 Гц, 6H), 6,68-6,58 (м, 2H), 6,22 (д, J=4,3 Гц, 0,65H), 5,94 (с, 0,28H), 5,51-5,46 (м, 0,33H), 5,38 (ддд, J=11,1, 7,2, 4,3 Гц, 0,65H), 3,96-3,61 (м, 9H), 2,40-2,21 (м, 2H), 2,03 (д, J=1,6 Гц, 3H), 1,01 (с, 9H).

Етап 7: (3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-2-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



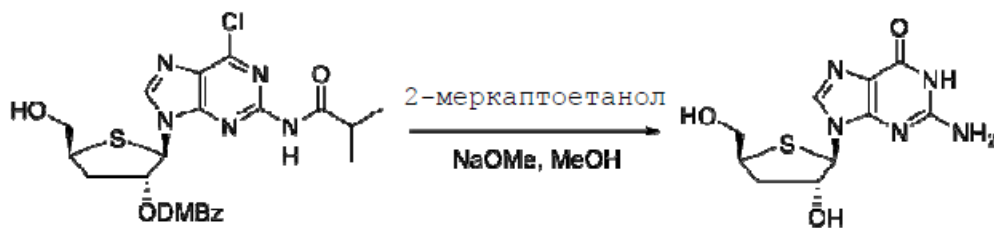
До розчину N-(6-хлор-9H-пурин-2-іл)ізобутирамід (10,27 г, 42,9 ммол) у толуолі (600 мл) при 0 °С додавали триметилсиліл-N-(триметилсиліл)ацетат (23,26 г, 114 ммол). Розчин нагрівали при 80 °С протягом 1 години і знову охолоджували до 0 °С. Потім до реакційної суміші додавали розчин (3R, 5S)-2-ацетокси-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (17 г, 28,6 ммол) у толуолі (600 мл) і триметилсилілтрифторметансульфонат (19,06 г, 86 ммол). Суміш нагрівали до 80 °С і перемішували в атмосфері Ar протягом 12 годин. У цей час реакційну суміш охолоджували до *rt*, і додавали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (400 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували EtOAc (4×1000 мл). Об'єднану органічну фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюювання сумішшю 10-40 % EtOAc у петролейному ефірі з одержанням продукту (суміш α- і β-ізомерів). PX-МС (ES, *m/z*): 774,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>): δ 8,48 (с, 0,32H), 8,35 (с, 0,69H), 7,97-7,83 (м, 1,67H), 7,70 (дкв, J=8,4, 1,5 Гц, 4H), 7,54 (д, J=8,7 Гц, 0,33H), 7,49-7,36 (м, 6H), 6,57-6,36 (м, 2,5H), 6,18 (д, J=2,4 Гц, 0,7H), 5,87-5,80 (м, 0,35H), 5,73 (кв, J=3,3 Гц, 0,75H), 4,23-4,01 (м, 1,2H), 3,98-3,74 (м, 7,8H), 3,11 (с, 0,73H), 2,95 (с, 0,37H), 2,57-2,36 (м, 1,75H), 2,30-2,20 (м, 0,34H), 1,23 (д, J=6,8 Гц, 2,19H), 1,19 (дд, J=6,8, 3,5 Гц, 4,38H), 1,09 (д, J=1,7 Гц, 9H).

Етап 8: (2R, 3R, 5S)-2-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоат



До розчину (3R, 5S)-5-(((трет-бутилдифенілсиліл)окси)метил)-2-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксибензоату (20 г, 25,8 ммол) в THF (135 мл) додавали по краплях TBAF в THF (1M, 31 мл, 31 ммол). Через 1 годину реакційну суміш концентрували і очищали колонковою хроматографією, використовуючи 1-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> як елюент, з одержанням суміші двох ізомерів. Цю суміш повторно очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюювання сумішшю 10-45 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>CO<sub>3</sub> (5 mM) з одержанням продукту. PX-МС (ES, *m/z*): 536,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,80 (с, 1H), 8,83 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,65-6,55 (м, 2H), 6,18 (д, J=2,5 Гц, 1H), 5,80 (кв, J=3,5 Гц, 1H), 5,22 (т, J=5,1 Гц, 1H), 3,93-3,67 (м, 9H), 2,85 (п, J=6,9 Гц, 1H), 2,70 (ддд, J=13,4, 8,5, 4,5 Гц, 1H), 2,36 (дт, J=14,1, 5,0 Гц, 1H), 1,06 (дд, J=6,8, 3,3 Гц, 6H).

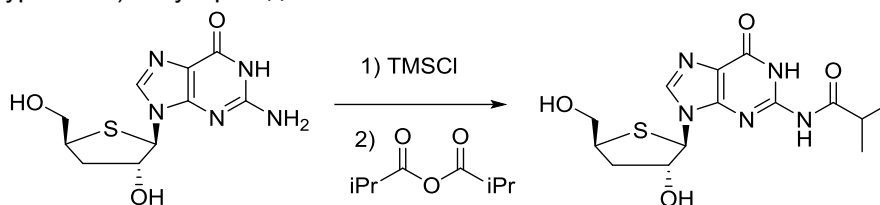
Етап 9: 2-аміно-9-((2R, 3R, 5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



До розчину (2R, 3R, 5S)-2-(6-хлор-2-ізобутирамід-9H-пурин-9-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-3-іл-2,4-диметоксibenзоату (6,0 г, 11,19 ммол) в MeOH (300 мл) додавали 2-меркаптоетанол (3,50 г, 44,8 ммол) і NaOMe (10,08 г, 56 ммол, 30 % в MeOH).

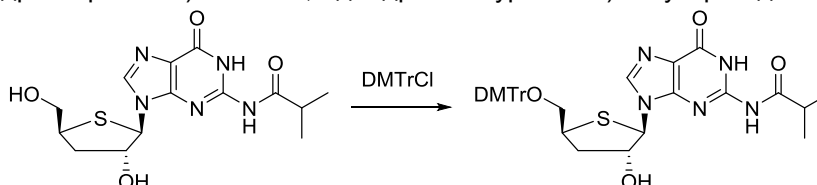
Розчин нагрівали при 60 °C протягом 16 годин, охолоджували до *rt* і додавали концентровану HCl (4 мл). Одержану суміш концентрували, і додавали воду (100 мл) і EtOAc (100 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували EtOAc (3×100 мл). Водний шар підлугували, використовуючи NaHCO<sub>3</sub> (твердий), до ~pH 8 і перемішували при *rt* протягом 1 години. Осад, що випав, фільтрували і витримували при зниженому тиску з одержанням продукту. PX-MC (ES, *m/z*): 284,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,57 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 6,46 (с, 2H), 5,57 (дд, J=10,9, 3,9 Гц, 2H), 5,12 (т, J=5,4 Гц, 1H), 4,48 (п, J=4,1 Гц, 1H), 3,78-3,53 (м, 3H), 2,11-1,99 (м, 2H).

Етап 10: N-(9-((2R, 3R, 5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



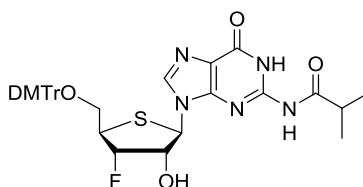
2-Аміно-9-((2R, 3R, 5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (580 мг, 2,047 ммол) випарювали разом з піридином (3×20 мл) і знову розчиняли в піридині (20 мл). Суміш охолоджували до 0 °C і потім обробляли хлортриметилсиланом (1557 мг, 14,33 ммол). Потім її нагрівали до *rt* і перемішували протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш знову охолоджували до 0 °C, і по краплях додавали ангідрид ізомаєсної кислоти (486 мг, 3,07 ммол). Суміш нагрівали до *rt* і перемішували протягом 2 годин. Реакцію зупиняли додаванням метанолу (5 мл). Через 5 хв. додавали NH<sub>4</sub>OH (приблизно 29 %, 10 мл). Суміш перемішували при *rt* протягом 30 хв., потім концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 10 %-20 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. PX-MC (ES, *m/z*): 354,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,40 (с, 1H), 5,83-5,82 (м, 1H), 4,62-4,59 (м, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 3,79-3,74 (м, 1H), 2,73-2,64 (м, 1H), 2,19-2,11(м, 2H), 1,20 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Етап 11: N-(9-((2R, 3R, 5S)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

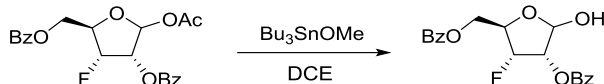


N-(9-((2R, 3R, 5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (510 мг, 1,443 ммол) випарювали разом з піридином (3×5 мл) і знову суспендували в піридині (7 мл). До суспензії додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)ен)біс(метоксибензол) (538 мг, 1,587 ммол), і суміш перемішували при *rt* протягом 2 годин. У цей час суміш концентрували при зниженому тиску, і осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 1-4 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (що містить 1 % Et<sub>3</sub>N) з одержанням продукту. PX-MC (ES, *m/z*): 656,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,02 (с, 1H), 7,51-7,43 (м, 2H), 7,40-7,17 (м, 7H), 6,91-6,82 (м, 4H), 5,85-5,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,59-4,57 (м, 1H), 4,02-3,95 (м, 1H), 3,78 (с, 6H), 3,52-3,34 (м, 3H), 2,72-2,68 (м, 1H), 1,95-1,91 (м, 1H), 1,38 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Одержання 19: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід

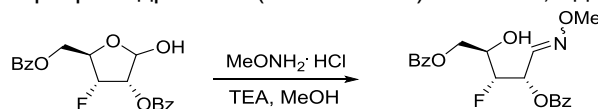


Етап 1: ((2R, 3R, 4S)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоат



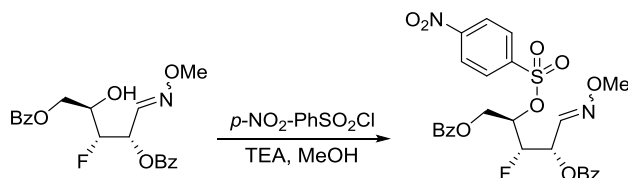
До перемішаного розчину ((2R, 3R, 4S)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (20,0 г, 49,7 ммол) у сухому 1,2-дихлорметані (200 мл) додавали три-N-бутилоловометоксид (28,8 мл, 99 ммол). Одержану суміш перемішували при 80 °С протягом 3 годин і потім концентрували під вакуумом. Осад розбавляли 500 мл етилацетату і промивали нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) і сольовим розчином (500 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елююванням сумішшю 0-40 % EtOAc/гексан. РХ-МС (ES, m/z): 343,2 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,18-8,00 (м, 7H), 7,68-7,57 (м, 3H), 7,61-7,35 (м, 7H), 5,73 (дд, J=8,3, 4,6 Гц, 1H), 5,65 (дт, J=3,9, 2,0 Гц, 1H), 5,54 (т, J=4,7 Гц, 0H), 5,50-5,40 (м, 2H), 5,36-5,24 (м, 1H), 4,87 (дтд, J=25,5, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 4,74-4,46 (м, 4H), 4,15 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,39 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,30 (дд, J=8,6, 3,4 Гц, 1H), 2,07 (с, 2H), 1,41-1,23 (м, 3H).

Етап 2: (2R, 3R, 4S)-3-фтор-2-гідрокси-5-(метоксііміно)-пентан-1,4-діїлдибензоат



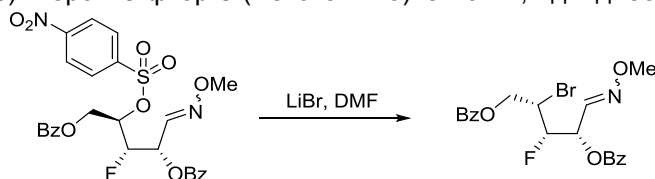
До перемішаного розчину ((2R, 3R, 4S)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилбензоату (17,9 г, 49,7 ммол) у сухому MeOH (100 мл) додавали О-метилгідроксиламіну гідрохлорид (6,23 г, 74,6 ммол), з наступним додаванням триетиламіну (10,39 мл, 74,6 ммол). Реакційну суміш перемішували при rt протягом 2 годин і потім концентрували під вакуумом. Осад розбавляли 500 мл етилацетату і промивали нас. водн. NH<sub>4</sub>Cl (500 мл) і сольовим розчином (500 мл). Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад відразу використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ES, m/z): 390,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 3: (2R, 3S, 4S)-3-фтор-5-(метоксііміно)-2-(((4-нітрофеніл)сульфоніл)окси)пентан-1,4-діїлдибензоат



До перемішаного розчину (2R, 3R, 4S)-3-фтор-2-гідрокси-5-(метоксііміно)пентан-1,4-діїлдибензоату (19,4 г, 49,7 ммол) у сухому EtOAc (100 мл) додавали 4-нітробензолсульфонілхлорид (16,5 г, 74,6 ммол), з наступним додаванням триетиламіну (10,4 мл, 74,6 ммол). Реакційну суміш перемішували при rt протягом 18 годин і потім розбавляли 200 мл етилацетату, промивали водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елююванням сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан. РХ-МС (ES, m/z): 575,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,25-7,99 (м, 7H), 7,94-7,80 (м, 2H), 7,68-7,55 (м, 2H), 7,57-7,46 (м, 3H), 7,50-7,38 (м, 3H), 6,55 (ддд, J=17,2, 5,3, 2,8 Гц, 0H), 5,89 (ддд, J=17,7, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 5,46-5,37 (м, 1H), 5,40-5,28 (м, 1H), 5,21 (т, J=4,3 Гц, 0H), 4,84 (тдд, J=12,8, 2,6, 1,5 Гц, 1H), 4,53 (дддд, J=23,1, 13,0, 7,0, 1,8 Гц, 1H), 4,14 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=36,3 Гц, 4H), 2,06 (с, 2H), 1,44-1,23 (м, 2H).

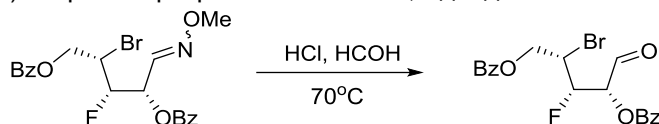
Етап 4: (2S, 3S, 4S)-2-бром-3-фтор-5-(метоксііміно)пентан-1,4-діїлдибензоат





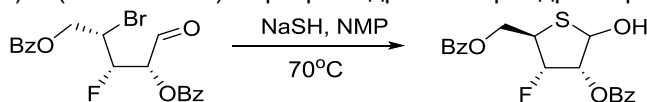
До перемішаного розчину (2R, 3S, 4S)-3-фтор-5-(метоксііміно)-2-(((4-нітрофеніл)сульфоніл)окси)пентан-1,4-ділдибензоату (21,3 г, 37,1 ммол) у сухому DMF (100 мл) додавали свіжовідкритий порошок броміду літію (16,1 г, 185 ммол). Одержану суміш перемішували при 60 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли 300 мл етилацетату і промивали водою (500 мл) і сольовим розчином (500 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-25 % EtOAc/гексан з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 452,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,15-8,03 (м, 11H), 7,69-7,56 (м, 8H), 7,56-7,41 (м, 12H), 6,93-6,86 (м, 1H), 6,45 (ддд, J=14,7, 5,9, 4,7 Гц, 0H), 5,93 (ддд, J=11,8, 6,7, 5,9 Гц, 2H), 5,32 (с, 1H), 5,29-5,10 (м, 3H), 4,89-4,77 (м, 3H), 4,80-4,67 (м, 3H), 4,60-4,40 (м, 3H), 3,95 (д, J=16,9 Гц, 2H), 3,89 (с, 6H), 1,32-1,22 (м, 1H).

Етап 5: (2S, 3S, 4S)-2-бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-ділдибензоат



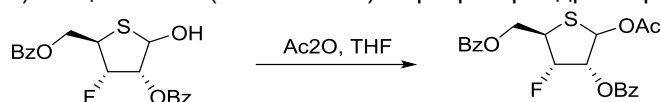
До перемішаного розчину (2S, 3S, 4S)-2-бром-3-фтор-5-(метоксііміно)пентан-1,4-ділдибензоату (20,0 г, 44,2 ммол) в THF (200 мл) додавали 37 % водний розчин формальдегіду (32,9 мл, 442 ммол) і 1N HCl (44,2 мл, 44,2 ммол). Одержану суміш перемішували при 55 °C протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення якомога більшої кількості THF. Осад розбавляли 300 мл етилацетату і промивали водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ES, m/z): 423,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6: ((2R, 3S, 4R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)метилбензоат



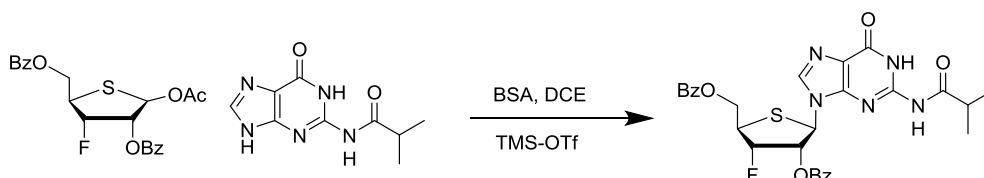
До перемішаного розчину (2S, 3S, 4S)-2-бром-3-фтор-5-оксопентан-1,4-ділдибензоату (18,7 г, 44,2 ммол) в NMP (150 мл) при 0 °C додавали гідросульфід натрію (5,0 г, 89,0 ммол). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. і потім при rt протягом 30 хв. Реакційну суміш розбавляли 300 мл етилацетату і промивали водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл). Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ES, m/z): 359,2 [M+H-H<sub>2</sub>O]<sup>+</sup>.

Етап 6: ((2R, 3S, 4R)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідротіофен-2-іл)метилбензоат



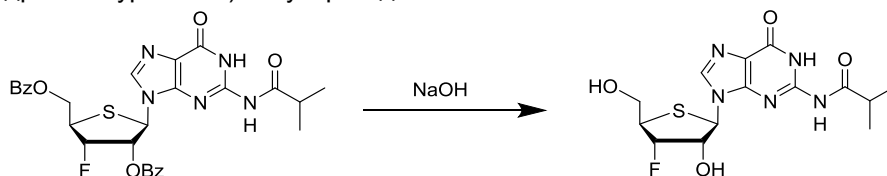
До перемішаного розчину ((2R, 3S, 4R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)метилбензоату (16,6 г, 44,2 ммол) у сухому THF (150 мл) при 0 °C додавали оцтовий ангідрид (8,3 мл, 133 ммол) і триметиламін (18,5 мл, 133 ммол). Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. і потім при rt протягом 2 годин. Реакцію зупиняли додаванням MeOH, і реакційну суміш концентрували під вакуумом для видалення якомога більшої кількості THF. Осад розбавляли 300 мл етилацетату і промивали водою (300 мл) і сольовим розчином (300 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-25 % EtOAc/гексан з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 441,2 [M+Na]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 8,15-8,02 (м, 4H), 7,68-7,57 (м, 2H), 7,55-7,42 (м, 4H), 6,02 (т, J=2,4 Гц, 1H), 5,88 (ддд, J=6,1, 3,6, 2,4 Гц, 1H), 5,50-5,42 (м, 0H), 5,35 (дд, J=7,3, 3,6 Гц, 0H), 5,32 (с, 0H), 4,80-4,69 (м, 1H), 4,56 (дд, J=11,6, 5,9 Гц, 1H), 4,26-4,10 (м, 2H), 2,25-2,11 (м, 1H), 2,08 (д, J=10,0 Гц, 3H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 1H).

Етап 7: ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-2-іл)метилбензоат



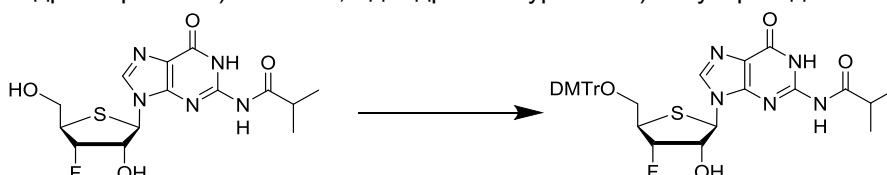
До суспензії N-(6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (15,86 г, 71,7 ммол) в  $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$  (300 мл) додавали (Z)-триметилсиліл-N-(триметилсиліл)ацетімідат (35,1 мл, 143 ммол). Суспензію перемішували при 70 °C протягом ночі і потім охолоджували до -15 °C. До цієї суміші додавали ((2R, 3S, 4R)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідротіофен-2-іл)метилбензоат (10 г, 23,90 ммол), з наступним додаванням TMS-OTf (8,64 мл, 47,8 ммол). Реакційну суміш перемішували при -15 °C протягом 2 годин, а потім при rt протягом 5 годин і, нарешті, при 70 °C протягом 5 днів. Реакційну суміш залишали остигати до RT і потім фільтрували. Фільтрат промивали нас. водн.  $\text{NaHCO}_3$ , сольовим розчином і потім сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці із силікагелем елюванням сумішшю 0-60 % EtOAc/гексан. Потім кристалізували з EtOAc з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 580,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  12,19 (с, 0H), 9,56 (с, 1H), 8,12-8,06 (м, 1H), 8,02-7,96 (м, 1H), 7,66 (с, 0H), 7,71-7,58 (м, 1H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,54-7,42 (м, 1H), 6,59 (ddd, J=25,3, 7,4, 3,1 Гц, 1H), 6,20 (д, J=7,4 Гц, 0H), 5,68-5,59 (м, 1H), 4,87 (ddd, J=11,7, 7,7, 1,5 Гц, 1H), 4,26-4,11 (м, 1H), 2,96 (гепт, J=6,8 Гц, 1H), 1,38 (дд, J=19,0, 6,9 Гц, 3H).

Етап 8: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



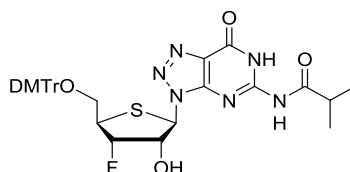
До розчину ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-2-іл)метилбензоату (0,96 г, 1,66 ммол) в THF (5 мл)/MeOH (4 мл)/ $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл) при 0 °C додавали 2N гідроксид натрію (1,8 мл, 3,6 ммол). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. і потім нейтралізували оцтовою кислотою (0,38 мл, 6,6 ммол). Продукт збирали фільтруванням і використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ES, m/z): 372,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 9: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



До розчину N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (0,62 г, 1,66 ммол) у піридині (25 мл) при 0 °C додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (0,84 г, 2,48 ммол). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 3 годин. Реакцію зупиняли додаванням  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл), і суміш концентрували. Осад розбавляли 100 мл етилацетату і промивали насиченим водн.  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан, що містить 0,1 %  $\text{Et}_3\text{N}$ , з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 674,6  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, хлороформ-d):  $\delta$  11,96 (с, 0H), 8,35 (с, 0H), 7,70 (с, 0H), 7,63-7,56 (м, 1H), 7,50-7,43 (м, 2H), 7,38-7,24 (м, 1H), 6,93-6,85 (м, 2H), 5,92 (д, J=8,3 Гц, 0H), 5,35-5,23 (м, 1H), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 1H), 3,85-3,69 (м, 3H), 3,46 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 0H), 3,35 (дд, J=10,2, 5,2 Гц, 0H), 2,09 (д, J=19,4 Гц, 2H), 1,34-1,22 (м, 2H), 1,01 (д, J=6,8 Гц, 1H), 0,91 (д, J=6,9 Гц, 1H).

Одержання 20: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід

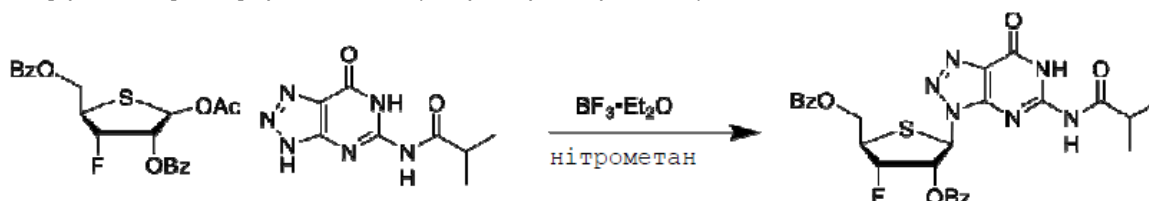


Етап 1: N-(7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід



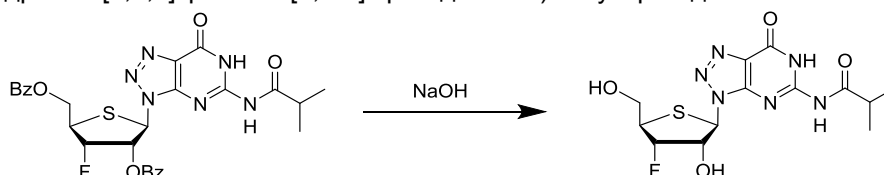
До суспензії 5-аміно-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-ону (5,0 г, 32,9 ммол) у безводному DMF (60 мл) по краплях додавали ангідрид ізомасляної кислоти (12,5 мл, 76,0 ммол). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 150 °C протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням MeOH (6,6 мл, 164 ммол) і концентрували під вакуумом. Осад поміщали в DCM (50 мл)/гексан (100 мл) і інтенсивно перемішували при rt протягом 15 хв. Продукт збирали фільтруванням. РХ-МС (ES, m/z): 223,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 16,04 (с, 1H), 12,19 (с, 1H), 11,78 (с, 1H), 2,78 (гепт, J=6,7 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Етап 2: ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідротіофен-2-іл)метилбензоат



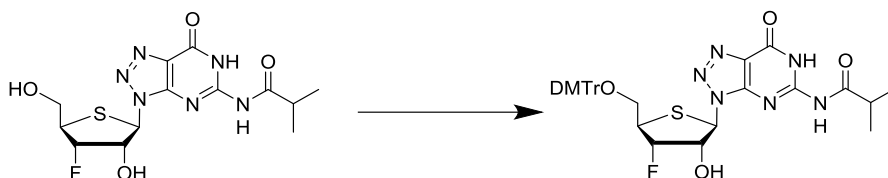
До суміші ((2R, 3S, 4R)-5-ацетокси-4-(бензоїлокси)-3-фтортетрагідротіофен-2-іл)метилбензоату (1,5 г, 3,6 ммол) і N-(7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід (0,96 г, 4,3 ммол) у нітрометані (20 мл) додавали BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O (0,54 мл, 4,3 ммол), і одержану суміш нагрівали при 100 °C в умовах НВЧ-опромінення протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували, розбавляли 100 мл етилацетату і промивали насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Органічну частину сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-35 % EtOAc/гексан. РХ-МС (ES, m/z): 581,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 12,27 (с, 2H), 9,73 (с, 2H), 8,19-7,93 (м, 8H), 7,86-7,80 (м, 0H), 7,71-7,55 (м, 4H), 7,57-7,39 (м, 8H), 7,40-7,33 (м, 0H), 6,76 (д, J=6,7 Гц, 2H), 6,62-6,48 (м, 2H), 5,79 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,69 (т, J=2,9 Гц, 1H), 5,62-5,54 (м, 2H), 4,89 (ддд, J=11,6, 7,8, 1,3 Гц, 2H), 4,78-4,65 (м, 1H), 4,31-4,18 (м, 2H), 4,15 (кв, J=7,1 Гц, 3H), 2,95 (гепт, J=6,9 Гц, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 2,07 (с, 4H), 1,39 (дд, J=17,5, 6,9 Гц, 10H), 1,34-1,24 (м, 8H).

Етап 3: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід



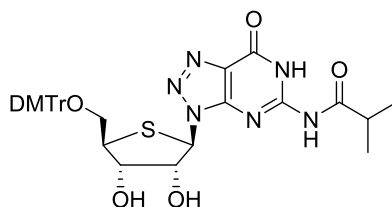
До розчину ((2R, 3S, 4R, 5R)-4-(бензоїлокси)-3-фтор-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідротіофен-2-іл)метилбензоату (4,5 г, 7,8 ммол) в THF (35 мл)/MeOH (28 мл)/H<sub>2</sub>O (7 мл) при 0 °C додавали 2N гідроксид натрію (8,6 мл, 17,2 ммол). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години і потім нейтралізували оцтовою кислотою (2,3 мл, 39,0 ммол). Продукт збирали фільтруванням і використовували на наступному етапі без додаткового очищення. РХ-МС (ES, m/z): 373,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід

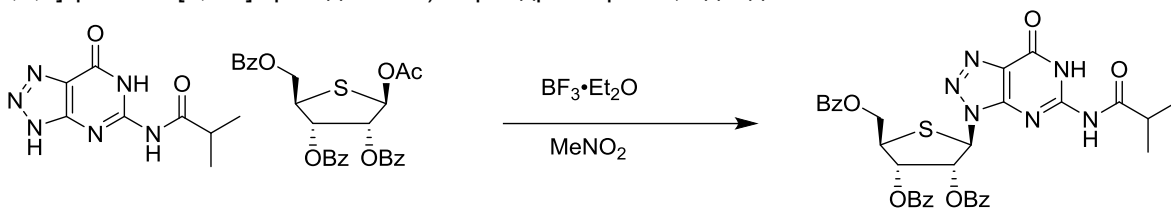


До розчину N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід (1,8 г, 4,8 ммол) у піридині (30 мл) при 0 °C додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (1,8 г, 5,3 ммол). Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 1 години. Реакцію зупиняли додаванням H<sub>2</sub>O (1 мл), і суміш концентрували. Осад розбавляли 100 мл етилацетату і промивали насиченим водн. NaHCO<sub>3</sub> (100 мл) і сольовим розчином (100 мл). Відділений органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали на колонці на силікагелі елюванням сумішшю 0-100 % EtOAc/гексан, що містить 0,1 % Et<sub>3</sub>N, з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 675,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 12,16 (с, 1H), 8,48 (с, 0H), 7,57-7,50 (м, 1H), 7,49-7,37 (м, 2H), 7,39-7,29 (м, 0H), 7,31 (с, 1H), 7,32-7,14 (м, 1H), 6,91-6,81 (м, 2H), 6,22-6,16 (м, 0H), 5,42-5,31 (м, 1H), 3,77 (д, J=36,0 Гц, 7H), 3,46 (дд, J=10,2, 5,6 Гц, 0H), 3,36 (дд, J=10,2, 5,4 Гц, 0H), 2,17 (п, J=6,9 Гц, 0H), 1,06 (дд, J=26,1, 6,9 Гц, 3H).

Одержання 21: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-3,4-дигідрокситетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід

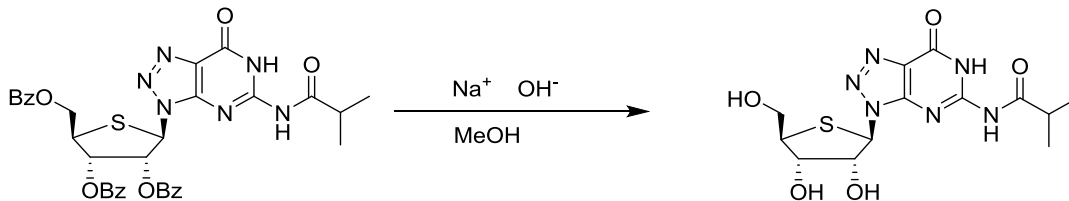


Етап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((бензоїлокси)метил)-5-(5-ізобутирамід-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)тетрагідротіофен-3,4-ділдибензоат



BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> (3,65 мл, 28,8 ммол) додавали по краплях до суміші (2R, 3R, 4S, 5R)-2-ацетокси-5-((бензоїлокси)метил)тетрагідротіофен-3,4-ділдибензоату (10,0 г, 19,2 ммол) і N-(7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід (5,98 г, 26,9 ммол) в MeNO<sub>2</sub> (180 мл) при температурі навколишнього середовища. Після додавання суміш нагрівали при 120 °C у НВЧ-реакторі протягом 45 хв. Зразок охолоджували до rt і концентрували під вакуумом. Осад очищали колонковою флеш-хроматографією елюванням сумішшю EtOAc/ізогексан (10-90 %) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 683,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-d): δ 12,24 (с, 1H), 9,77 (с, 1H), 8,08-7,95 (м, 4H), 7,94-7,87 (м, 2H), 7,70-7,35 (м, 9H), 6,84 (д, J=5,9 Гц, 1H), 6,67 (дд, J=5,9, 3,9 Гц, 1H), 6,49 (т, J=3,7 Гц, 1H), 5,52 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 5,04 (дд, J=11,4, 7,8 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 2,97 (гепт, J=6,9 Гц, 1H), 1,42 (дд, 6,9 Гц, 6H).

Етап 2: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід



До перемішаного розчину продукту, одержаного на Етапі 1 (5,3 г, 7,8 ммол), розчиненого в піридині (8 мл) і MeOH (32 мл), при 25 °C додавали однією порцією гідроксид натрію (1,24 г, 31,1 ммол). Суміш перемішували при 25 °C протягом 15 хв. до додавання оцтової кислоти (1,8 мл, 31,1 ммол). Суміш концентрували під вакуумом, і осад очищали колонковою флеш-хроматографією елюванням сумішшю EtOAc/ізогексан (70-100 %) з одержанням продукту. PX-

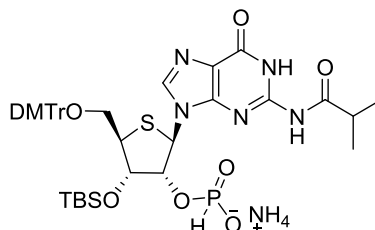
МС (ES, m/z): 371,3 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 5,91 (д, J=5,6 Гц, 1H), 5,73 (д, J=5,5 Гц, 1H), 5,43 (д, J=5,0 Гц, 1H), 5,12 (м, 1H), 4,81 (м, ш, 1H), 4,40 (м, 1H), 3,89-3,77 (м, 1H), 3,53 (м, 1H), 3,46-3,36 (м, 1H), 2,79 (м, 1H), 1,14 (дд, J=6,7, 1,2 Гц, 6H).

Етап 3: N-(3-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3,4-дигідрокситетрагідротіофен-2-іл)-7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-5-іл)ізобутирамід

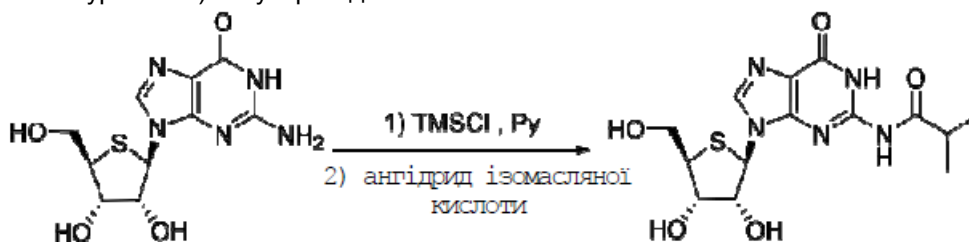


До продукту, одержаного на етапі 2 (2,3 г, 6,2 ммол), додавали піридин (62 мл) при температурі навколишнього середовища. До цієї суміші додавали DMTTrCl (2,3 г, 6,8 ммол). Через 1 годину додавали воду (2 мл), і суміш концентрували під вакуумом. Додавали етилацетат (15 мл), воду (5 мл) і сольовий розчин (1 мл). Шари розділяли, і водний розчин двічі екстрагували етилацетатом (2×20 мл). Об'єднані органічні шари сушили над MgSO<sub>4</sub>, концентрували під вакуумом і очищали колонковою флеш-хроматографією елюванням сумішшю 0-80 % EtOAc у гексані з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 673,4 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12,24 (с, 1H), 11,96 (с, 1H), 7,50-7,36 (м, 2H), 7,35-7,10 (м, 9H), 6,96-6,82 (м, 4H), 5,88 (д, J=4,1 Гц, 1H), 5,83 (д, J=5,1 Гц, 1H), 5,42 (д, J=5,7 Гц, 1H), 4,66 (кв, J=4,1 Гц, 1H), 4,45 (тд, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 3,81-3,69 (6H), 3,65 (ддд, J=8,4, 6,0, 4,3 Гц, 1H), 3,46-3,35 (м, 1H), 3,19 (дд, J=9,4, 7,9 Гц, 1H), 2,78 (г, J=6,8 Гц, 1H), 1,22-1,05 (м, 6H).

Одержання 22: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат амонію

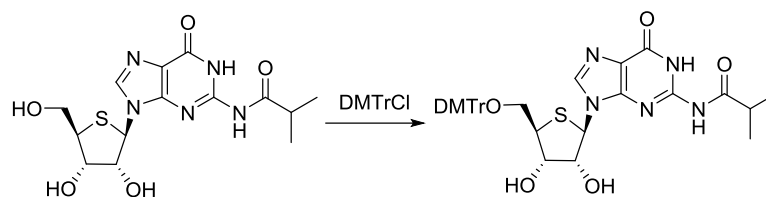


Етап 1: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



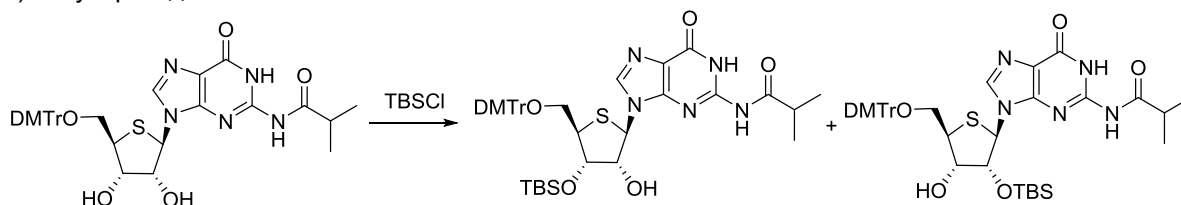
2-Аміно-9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)-тетрагідротіофен-2-іл)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (1,7 г, 5,7 ммол) випарювали разом з піридином (3×5 мл) і потім повторно розчиняли в піридині (34 мл). До суміші при 0 °С додавали по краплях хлортриметилсилан (4,32 г, 39,8 ммол). Суміш перемішували при гт протягом 1 години і потім знову охолоджували до 0 °С. По краплях додавали ангідрид ізомасляної кислоти (1,348 г, 8,52 ммол), і суміш перемішували при гт протягом 3 годин. Реакцію зупинили додаванням води (8,5 мл). Через 5 хв. додавали NH<sub>4</sub>OH (приблизно 29 %, 17 мл), і суміш перемішували протягом 30 хв., потім концентрували і очищали колонковою хроматографією елюванням сумішшю 1-30 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 396,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9,52 (уш.с, 2H), 8,39 (с, 1H), 5,79 (д, J=7,1 Гц, 1H), 5,59 (с, 1H), 5,40 (с, 1H), 5,22 (с, 1H), 4,55 (д, J=6,7 Гц, 1H), 4,21 (с, 1H), 3,77 (т, J=9,3 Гц, 1H), 3,61 (с, 1H), 3,30 (дт, J=6,4, 3,3 Гц, 1H), 2,78 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,13 (д, J=6,8 Гц, 6H).

Етап 2: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-3,4-дигідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



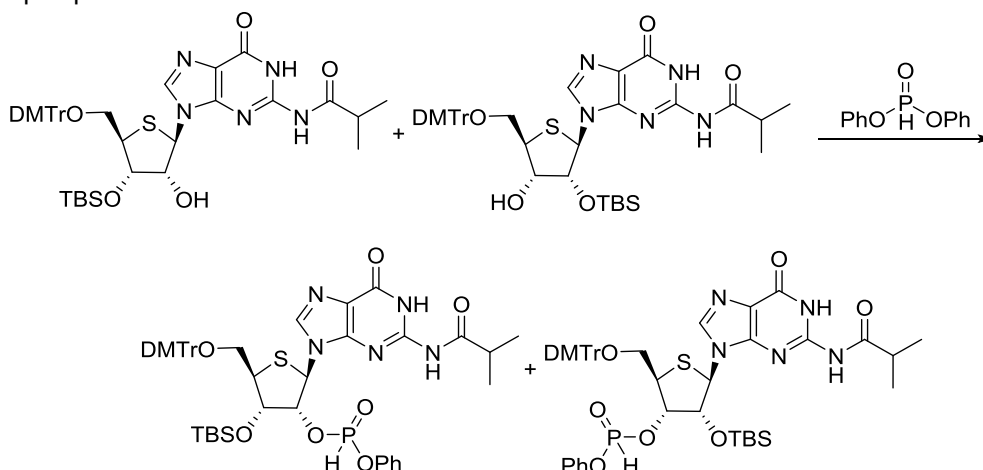
До суміші N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (480 мг, 1,299 ммол) у піридині (10 мл) додавали 4,4'-(хлор(феніл)метил)ен)біс(метоксибензол) (484 мг, 1,43 ммол). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин і потім концентрували. Неочищений продукт очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 1-30 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (що містить 1 % Et<sub>3</sub>N) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 672,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ 8,08 (с, 1H), 7,39 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,32 (т, J=7,6 Гц, 2H), 7,26 (дт, J=9,1, 3,3 Гц, 5H), 6,94-6,87 (м, 4H), 5,75 (д, J=5,9 Гц, 1H), 4,39 (дд, J=5,9, 3,5 Гц, 1H), 4,14 (т, J=3,9 Гц, 1H), 3,74 (с, 6H), 3,49-3,37 (м, 2H), 3,33 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 2,87-2,67 (м, 1H), 1,11 (дд, J=6,8, 1,6 Гц, 6H).

Етап 3: N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід і N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід



До розчину N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3,4-дигідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (580 мг, 0,863 ммол) в DMF (5 мл) при кімнатній температурі додавали 1H-імідазол (147 мг, 2,16 ммол) і трет-бутилхлордиметилсилан (156 мг, 1,04 ммол). Через 6 годин суміш розбавляли EtOAc (50 мл) і промивали нас. водн. NaHCO<sub>3</sub> (2×20 мл) і сольовим розчином (20 мл), потім сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у воді з одержанням продуктів. PX-MC (ES, m/z): 786,3 [M+H]<sup>+</sup>.

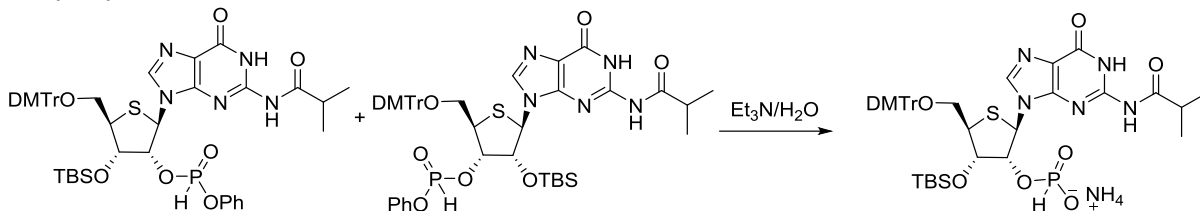
Етап 4: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфенілфосфонат і (2R, 3S, 4R, 5R)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфенілфосфонат



До розчину суміші N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-3-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід і N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-4-гідрокситетрагідротіофен-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (220 мг, 0,280 ммол) у піридині (2 мл) при 0 °C додавали дифенілфосфонат (98

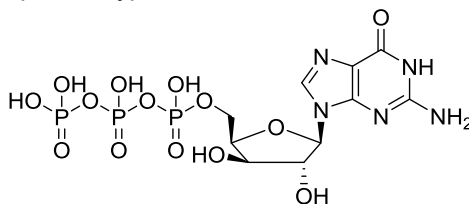
мг, 0,420 ммол). Одержану суміш перемішували при *rt* протягом 20 хв. Її використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, *m/z*): 926,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат амонію

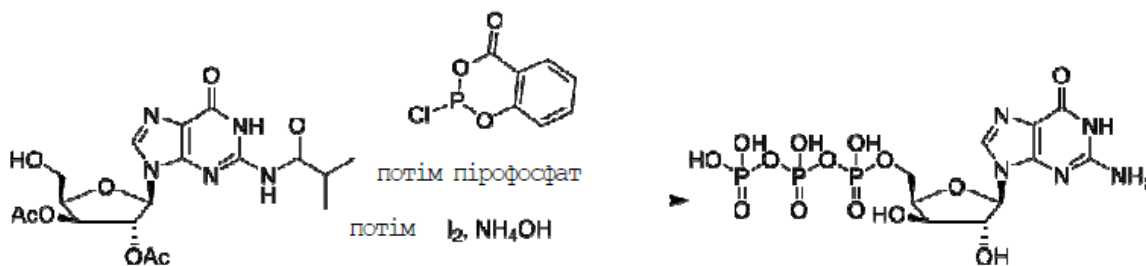


До реакційної суміші, одержаної на етапі 4, при 0 °C додавали Et<sub>3</sub>N (0,28 мл, 2,0 ммол) і воду (0,28 мл). Суміш перемішували при *rt* протягом 30 хв., потім концентрували, і залишок розділяли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (40 мл) і водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 30 мл). Органічний шар промивали водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 2×30 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10 % MeOH в CHCl<sub>3</sub>, що містить 1 % Et<sub>3</sub>N, з одержанням суміші. Суміш додатково очищали препаративною ВЕРХ (колонка Xbridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) елюванням сумішшю 46-79 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 mM) протягом 7 хв. із одержанням продукту. PX-MC (ES, *m/z*): 850,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,18 (с, 1H), 7,68 (с, 0,5H), 7,59-7,49 (м, 2H), 7,45-7,36 (м, 4H), 7,37-7,30 (м, 2H), 7,28-7,22 (м, 1H), 6,95-6,87 (м, 4H), 6,16-6,07 (м, 2H), 4,88-4,87 (м, 1H), 4,69 (дд, J=7,3, 3,3 Гц, 1H), 3,81 (с, 6H), 3,51 (дд, J=4,9, 1,9 Гц, 2H), 3,37 (с, 1H), 2,67 (п, J=6,9 Гц, 1H), 1,21 (дд, J=6,9, 0,9 Гц, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,01 (с, 3H), -0,28 (с, 3H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0,74 (с, 1P).

Одержання 23: 2-аміно-9-[5-O-(гідрокси{гідрокси-(фосфоноокси)фосфорил}окси)фосфорил]-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Етап 1: 2-аміно-9-[5-O-(гідрокси{гідрокси(фосфоноокси)-фосфорил}окси)-фосфорил]-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он

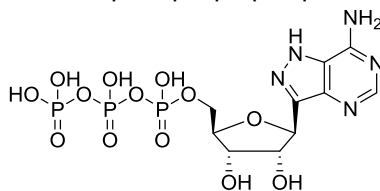


До перемішаного розчину 9-(2,3-ді-О-ацетил-β-D-ксилофуранозил)-2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-ону (100 мг, 0,229 ммол) в піридині (0,25 мл) і 1,4-діоксані (0,75 мл) додавали свіжоприготований розчин 2-хлор-4H-1,3,2-бензодіоксафосфорин-4-ону (50 мг, 0,247 ммол) в 1,4-діоксані (0,25 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 10 хв., і потім додавали розчин трибутиламонію пірофосфату (189 мг, 0,344 ммол) в DMF (0,69 мл) з наступним додаванням трибутиламіну (0,23 мл, 0,968 ммол) однією порцією при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при температурі навколишнього середовища, а потім додавали розчин йоду (29,0 мг, 0,114 ммол) у піридині (0,50 мл) і воду (0,05 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 15 хв., надлишок йоду забирали додаванням 5 % водн. NaHSO<sub>3</sub> (3 мл), і реакційну суміш випарювали до одержання сухого залишку. Залишок розчиняли в 10 мл H<sub>2</sub>O, і після витримання при *rt* протягом 30 хв. додавали 28 % водн. гідроксид амонію (5 мл). Реакційну суміш перемішували при 50 °C протягом 5 годин. Повне перетворення з одержанням продукту відслідковували по PX-MC, і суміш відфільтровували, а осад ліофілізували. Продукт очищали мас-спрямованою ВЕРХ з оберненою фазою з препаративною колонкою Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19×150 мм

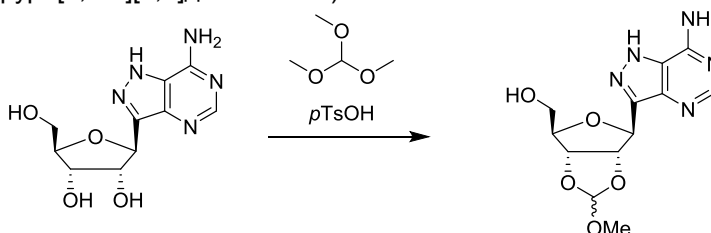


[Waters Part, № 186002568], використовуючи градієнтну систему розчинів з MeCN і 100 мМ водн. триетиламонію ацетатом. Ліофілізація фракцій продукту дала в результаті 2-аміно-9-[5-О-(гідрокси{[гідрокси(фосфоноокси)фосфорил]окси}-фосфорил)-β-D-ксилофуранозил]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он у вигляді солі тетра-триетиламіну. РХ-МС (ES, m/z): 522 [M-H].

- 5 Одержання 24: ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфат



Етап 1: ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанол



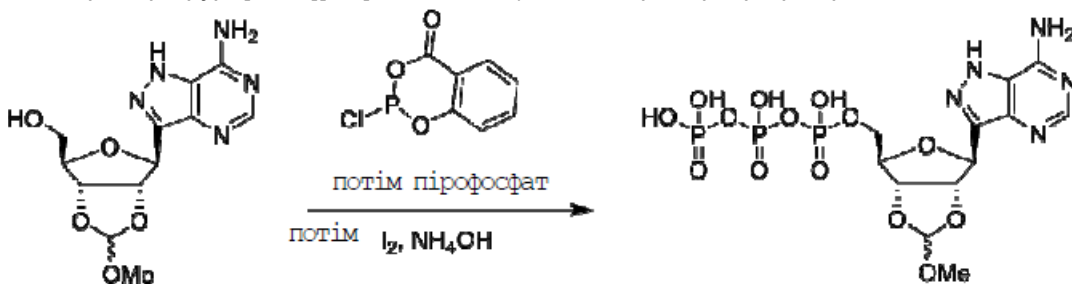
10

До перемішуваної суспензії (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діолу (30 мг, 0,105 ммол) в 1,4-діоксані (0,3 мл) додавали триметилортоформіат (0,22 мл, 2,011 ммол) однією порцією при температурі навколишнього середовища з наступним додаванням моногідрату п-толуолсульфонової кислоти (22 мг, 0,116 ммол). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 16 годин. РХ-МС показала значний ступінь перетворення в необхідний продукт, і реакційну суміш, що містить неочищений продукт, обережно нейтралізували додаванням триетиламіну (0,05 мл) при 0 °С. Після концентрування осад очищали колонковою флеш-хроматографією з 12 грамами силікагелю, використовуючи градієнтну систему розчинників з MeOH і CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Концентрування фракцій продукту привело до одержання ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу. РХ-МС (ES, m/z): 310 [M+H]<sup>+</sup>.

15

20

Етап 2: ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилтетрагідротрифосфат



25

До перемішуваної суспензії ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метанолу (16 мг, 0,052 ммол) у піридині (0,05 мл) і 1,4-діоксані (0,15 мл) додавали DMF (0,05 мл) з утворенням гомогенного розчину. До цього розчину додавали свіжоприготовлений розчин 2-хлор-4Н-1,3,2-бензодіоксафосфорин-4-ону (12 мг, 0,059 ммол) в 1,4-діоксані (0,05 мл) при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв., а потім додавали розчин трибутиламонію пірофосфату (43 мг, 0,078 ммол) в DMF (0,10 мл) з наступним додаванням трибутиламіну (0,052 мл, 0,219 ммол). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв., а потім додавали розчин йоду (6,58 мг, 0,026 ммол) у піридині (0,10 мл) і воду (0,01 мл). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 15 хв., і надлишок йоду видаляли додаванням 5 % водного NaHSO<sub>3</sub> (0,5 мл). РХ-МС показала значний ступінь перетворення в продукт, і реакційну суміш концентрували з одержанням ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1Н-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-

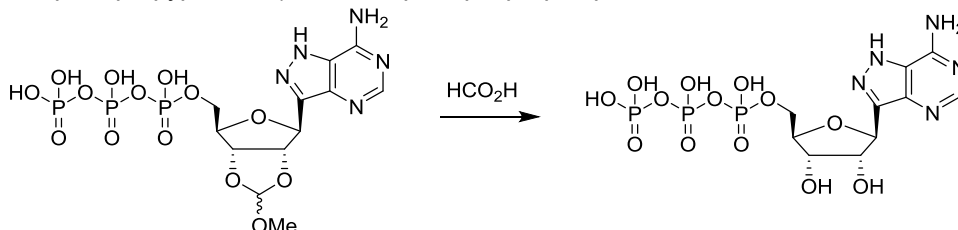
30

35



іл)метилтетрагідротрифосфату, який відразу використовували в наступному етапі реакції без додаткового очищення. PX-MC (ES, m/z): 548 [M-H]<sup>-</sup>.

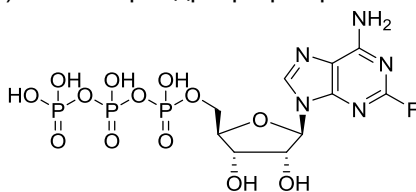
Етап 3: ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(7-аміно-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфат



5

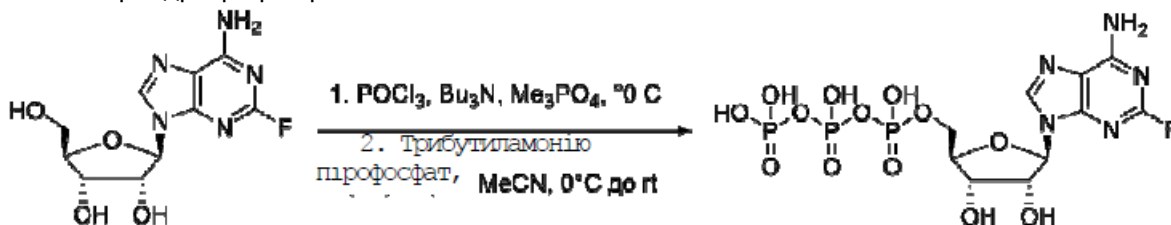
До перемішаного розчину неочищеного ((3aR, 4R, 6S, 6aS)-6-(7-аміно-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2-метокситетрагідрофурано[3,4-d][1,3]діоксол-4-іл)метилтетрагідротрифосфату (49,4 мг, 0,090 ммол) у воді (0,15 мл) і DMF (0,15 мл) однією порцією додавали мурашину кислоту (0,4 мл, 10,60 ммол). Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. PX-MC показала значний ступінь перетворення в продукт, і суміш фільтрували і ліофілізували. Продукт очищали, використовуючи мас-спрямовану ВЕРХ з оберненою фазою з препаративною колонкою Waters Sunfire C18 OBD, 100Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], використовуючи градієнтну систему розчинів з MeCN і 100 мМ водн. триетиламонію ацетатом. Ліофілізація фракцій продукту дала ((2R, 3S, 4R, 5S)-5-(7-аміно-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфат. PX-MC (ES, m/z): 506 [M-H]<sup>-</sup>.

Одержання 25: ((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфат



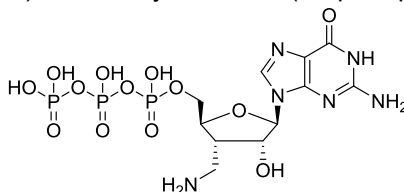
20

Етап 1: ((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфат



До суміші 2-фторадеозину (200 мг, 0,701 ммол) у триметилфосфаті (1,948 мл, 16,83 ммол) додавали трибутиламін (0,500 мл, 2,104 ммол), і суміш перемішували 15 хв. при rt, а потім охолоджували на водяний/сольовій бані. Потім по краплях додавали POCl<sub>3</sub> (0,137 мл, 1,472 ммол), підтримуючи температуру бані на рівні -5-0 °C. Через 1,25 години додавали при 0 °C суміш трибутиламонію пірофосфату (327 мг, 0,596 ммол), MeCN (2,8 мл) і трибутиламіні (1,000 мл, 4,21 ммол), і суміш залишали нагріватися до rt, а потім перемішували протягом 16 годин при rt. Суміш відразу очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнт 1-20 % MeCN з 100 мМ водн. триетиламонію ацетатом з одержанням ((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-3,4-дигідрокситетрагідрофуран-2-іл)метилтетрагідротрифосфату. PX-MC (ES, m/z): 524 [M-H]<sup>-</sup>.

Одержання 26: 3'-(амінометил)-3'-дексигуанозин-5'-(тетрагідротрифосфат)

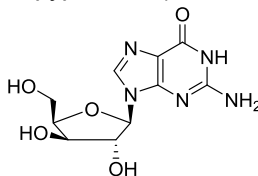


35

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованою процедурою (WO 2015161137).

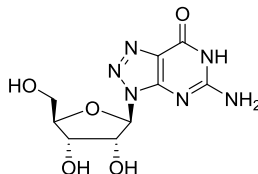
Наведені нижче одержання використовували як показано або були додатково модифіковані синтетичними реакціями, аналогічними описаним в Одержаннях 1-26.

Одержання 27: 2-аміно-9-( $\beta$ -D-ксилофуранозил)-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



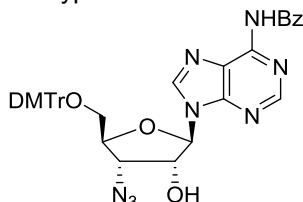
5 Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of Medicinal Chemistry 1987, 30(6), 982-991).

Одержання 28: 5-аміно-3-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он



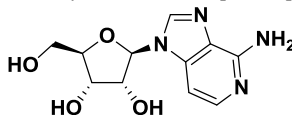
10 Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of Organic Chemistry 2007, 72(1), 173-179).

Одержання 29: 9-{3-азидо-5-O-[біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метил]-3-деокси- $\beta$ -D-рибофуранозил}-N-(фенілкарбоніл)-9H-пурин-6-амін



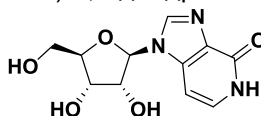
15 Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Bulletin of the Korean Chemical Society 2004, 25(2), 243-248 and Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids 2005 24(10-12), 1707-1727).

Одержання 30: 1-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-1H-імідазо[4,5-c]піридин-4-амін



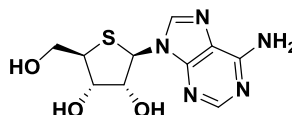
20 Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Tetrahedron 1993, 49(3), 557-570).

Одержання 31: 1-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он



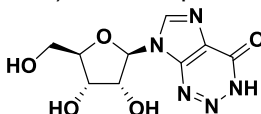
25 Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Tetrahedron 1993, 49(3), 557-570)

Одержання 32: 4'-тіoadенозин



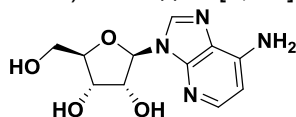
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of Medicinal Chemistry 2006, 49(5), 1624-1634).

30 Одержання 33: 7-( $\beta$ -D-рибофуранозил)-3,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-d][1,2,3]триазин-4-он



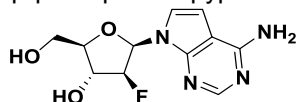
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Organic & Biomolecular Chemistry 2014, 12(23), 3813-3815).

Одержання 34: 3-(β-D-рибофуранозил)-3H-імідазо[4,5-b]піридин-7-амін



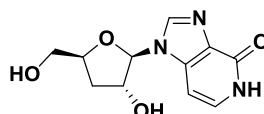
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Biochemistry 2005, 44(37), 12445-12453).

5 Одержання 35: 7-(2-деокси-2-фтор-β-D-арабінофуранозил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін



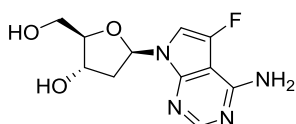
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry 1995 (12), 1543-50).

10 Одержання 36: 1-(3-деоксі-β-D-еритропентофуранозил)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он



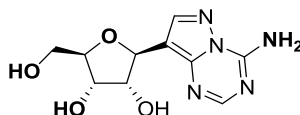
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 1996, 44(2), 288-295).

15 Одержання 37: 7-(2-деоксі-β-D-еритропентофуранозил)-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін



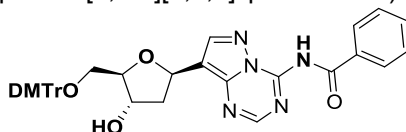
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Synthesis 2006 (12), 2005-2012).

20 Одержання 38: (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діол



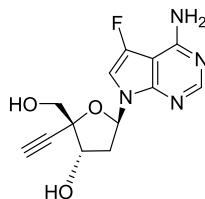
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (WO 2015148746).

25 Одержання 39: N-(8-((2R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)-(феніл)метокси)метил)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)піразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-4-іл)бензамід



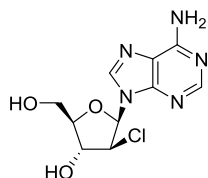
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (WO 2015148746).

30 Одержання 40: 7-(2-деоксі-4-етиніл-β-D-еритропентофуранозил)-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін



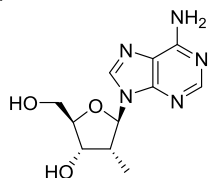
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (WO 2015148746).

35 Одержання 41: 9-(2-хлор-2-деоксі-β-D-арабінофуранозил)-9H-пурин-6-амін



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of the American Chemical Society 1996, 118(46), 11341-11348).

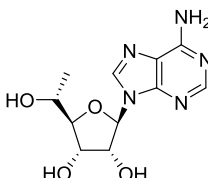
Одержання 42: 2'-деокси-2'-метиладенозин



5

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Synthesis 2005 (17), 2865-2870).

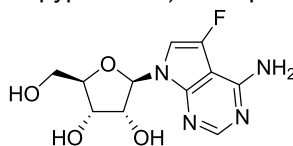
Одержання 43: (2R, 3R, 4S, 5R)-2-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-((R)-1-гідроксіетил)тетрагідрофуран-3,4-діол



10

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Bioorganicheskaya Khimiya 1989, 15(7), 969-975).

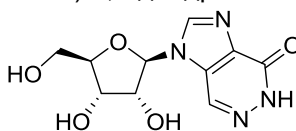
Одержання 44: 5-фтор-7-(β-D-рибофуранозил)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-амін



15

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Nucleosides, Nucleotides, & Nucleic Acids 2004, 23(1-2), 161-170).

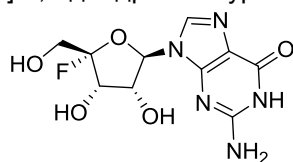
Одержання 45: 1-(β-D-рибофуранозил)-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-d]піридазин-4-он



20

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999), 1989 (10), 1769-1774).

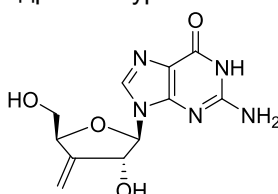
Одержання 46: 2-аміно-9-[(2R, 3R, 4S, 5S)-5-фтор-3,4-дигідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



25

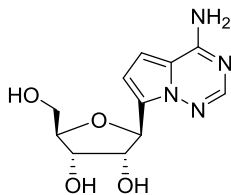
Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (WO 2014099941)

Одержання 47: 2-аміно-9-[(2R, 3R, 5S)-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)-4-метилтетрагідрофуран-2-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, 2283-2293).

Одержання 48: (2S, 3R, 4S, 5R)-2-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3,4-діол



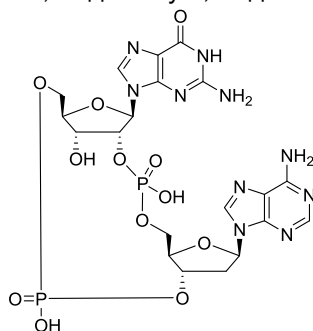
5

Зазначену в заголовку сполуку одержували згідно з опублікованими процедурами (Tetrahedron Letters 1994, 35(30), 5339).

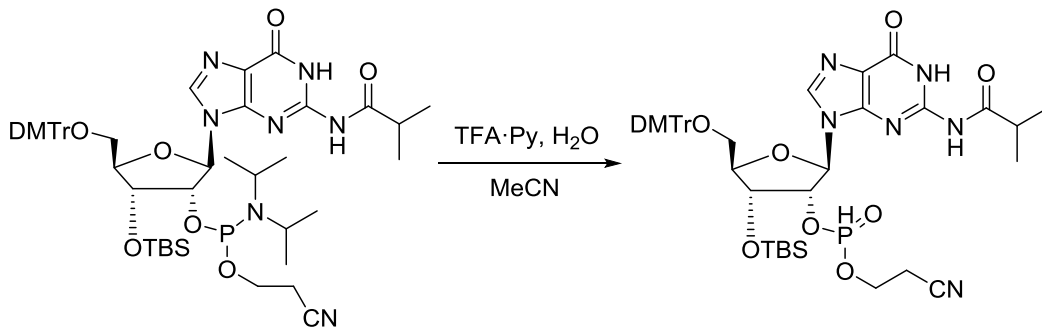
У наведених нижче експериментальних процедурах докладно показане одержання конкретних прикладів даного винаходу. Сполуки в прикладах показані в процедурах і в наведених нижче таблицях у їх нейтральних формах. У деяких випадках сполуки ізолювали у вигляді солей, залежно від методів, використовуваних для їх кінцевого очищення, і/або характерних молекулярних властивостей. Приклади представлені тільки з метою ілюстрації і не призначені для обмеження обсягу даного винаходу яким-небудь способом.

#### ПРИКЛАДИ

15 Приклад 1: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид

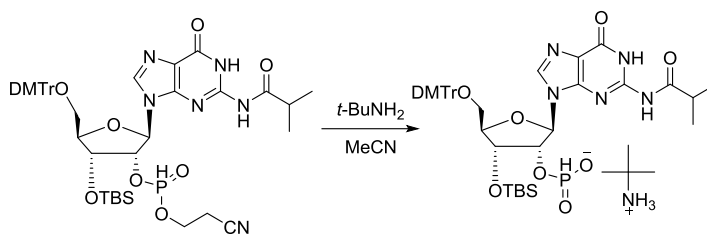


20 Етап 1: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)фосфонат



25 До розчину (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідиту (3 г, 3,09 ммол) в ACN (15 мл) додавали воду (0,111 мл, 6,18 ммол) і піридин-1-ію 2,2,2-трифторацетат (0,717, 3,71 ммол). Одержану суміш перемішували при RT, і за ходом реакції стежили за результатами РХ-МС/ТLC. Після того, як фосфорамідит був витрачений, реакційну суміш, що містить продукт, використовували в наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]<sup>+</sup>.

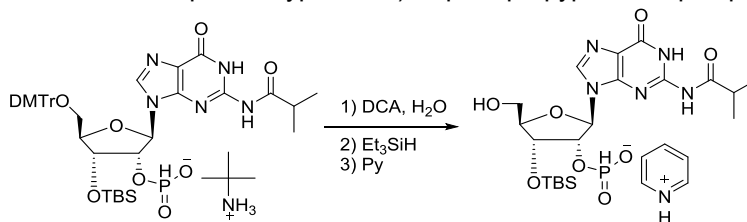
30 Етап 2: 2-метилпропан-2-амінію (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)-оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До реакційної суміші з етапу 1 (що передбачувано містить 3,09 ммол (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-4-((трет-бутилдиметилсилілокси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідропурин-9-іл)-тетрагідрофуран-3-іл)-2-ціаноетилфосфонат)

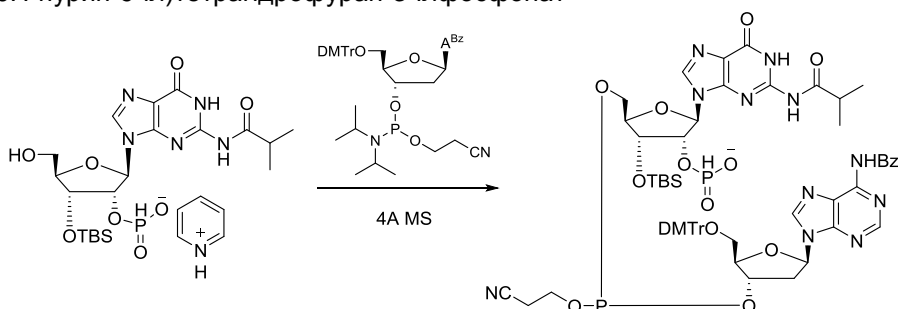
5 додавали однією порцією трет-бутиламін (15,0 мл, 142 ммол), і одержаний розчин перемішували при *rt* протягом 40 хв. Суміш концентрували, і осад випарювали разом з ACN (2×15 мл) з одержанням продукту, який використовували на наступному етапі без додаткового очищення. PX-MC (ES, *m/z*): 832,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 3: піридин-1-ію (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До перемішаного розчину неочищеного 2-метилпропан-2-амінію (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (~4,2 г, ~3,09 ммол, з етапу 2) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 мл) додавали воду (0,558 мл, 31,0 ммол) і дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 %, 37 мл, 31,5 ммол). Суміш перемішували протягом 40 хв. Потім додавали триетилсилан (60 мл), і розчин перемішували протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали піридин (4,5 мл). Її концентрували. Осад розтирали з MTBE (50 мл) і гексаном (50 мл), і супернатант декантували. Цей процес повторювали двічі. Неочищену суміш тримали над P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> при зниженому тиску протягом 20 годин з одержанням неочищеної суміші, що містить продукт. PX-MC (ES, *m/z*): 532,2 [M+H]<sup>+</sup>.

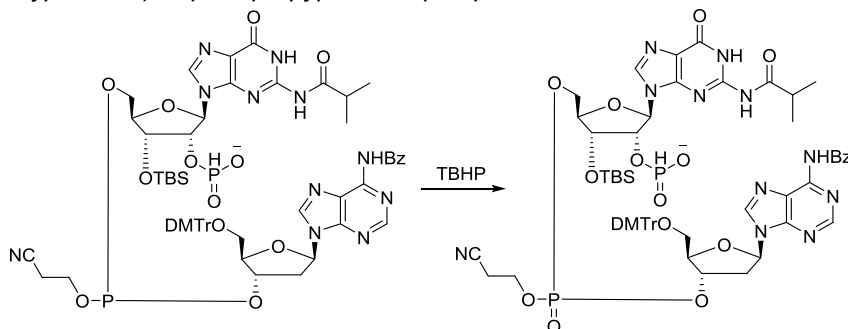
Етап 4: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До перемішаного розчину піридин-1-ію (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (680 мг, неочищений, ~0,722 ммол) в ACN (5 мл) в атмосфері Ar додавали активовані 4Å молекулярні сита (100 мг). Одержану суміш перемішували при *rt* протягом 30 хв. (2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)-діізопропілфосфорамідит (0,805 г, 0,939 ммол) випарювали разом з ACN (3×1 мл), повторно розчиняли ACN (5 мл) і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (100 мг). Через 30 хв. її додавали до раніше приготовленої суміші, що містить піридин-1-ію (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат. Суміш перемішували при *rt* протягом 1 години. Реакційну

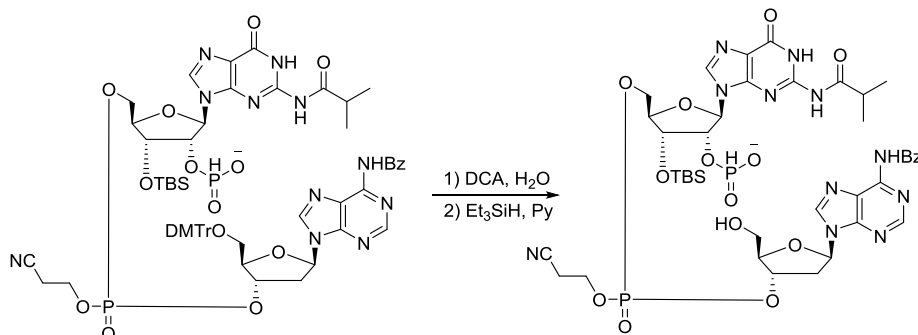
суміш, що містить продукт, використовували на наступному етапі реакцій відразу без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1288,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



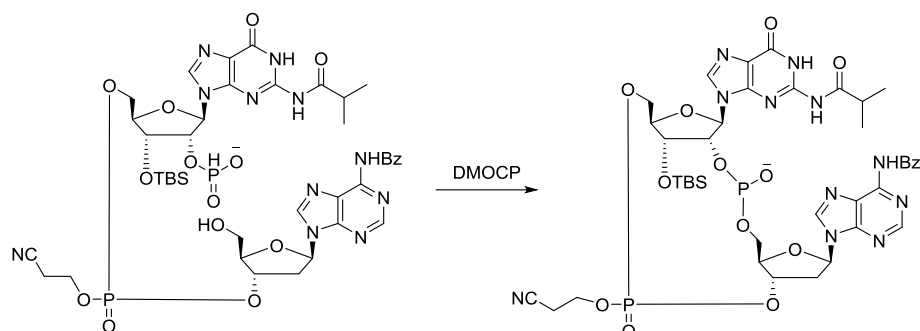
До реакційної суміші, що містить неочищений (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (~1 ммол, з надлишком піридину 2,2-дихлорацетату), додавали по краплях трет-бутилгідропероксид у декані (5,5M, 0,64 мл, 3,5 ммол). Її перемішували при rt протягом 1 години. Потім розчин охолоджували до 0 °C, і повільно додавали NaHSO<sub>3</sub> (250 мг) у воді (5 мл). Через 5 хв. суміш концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 5-45 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0,04 %) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 1305,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



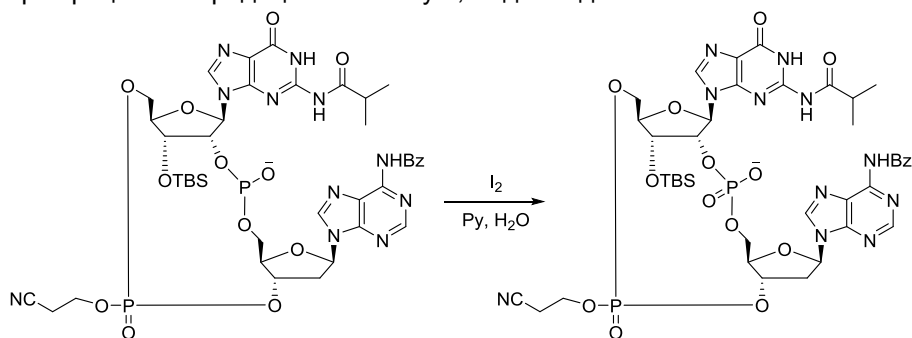
До перемішаного розчину (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)-фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (340 мг, 0,239 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (4 мл) додавали воду (44,5 мг, 2,468 ммол) і дихлороцтову кислоту (0,280 г, 2,17 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl (5 мл). Суміш перемішували при rt протягом 30 хв. Потім додавали Et<sub>3</sub>SiH (4 мл), і суміш перемішували протягом 1,5 години. До реакційного розчину додавали піридин (3 мл) і концентрували з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1002,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 7: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]оксі]-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[[2-(метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл]-14-{6-[[фенілкарбоніл]аміно]-9H-пурин-9-іл]октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксифосфациклотетрадецин-10-олату 2-оксид



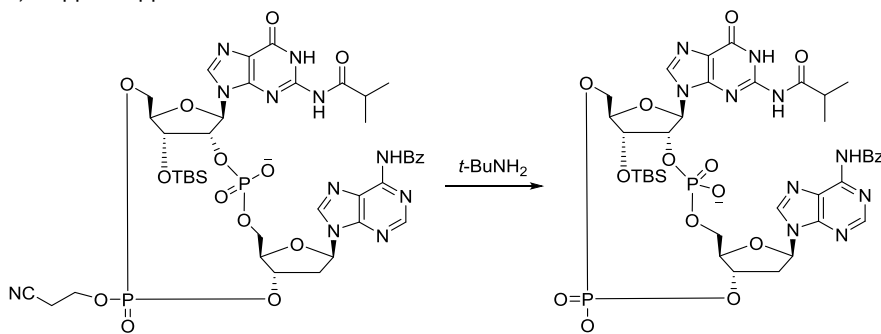
Неочищений (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил-4-((трет-бутилдиметилсиліл)-оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (1,5 г, ~0,24 ммол) випарювали разом з піридином (3×5 мл) і потім повторно розчиняли в піридині (4 мл). До реакційної суміші додавали однією порцією 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфінану 2-оксид (160 мг, 0,865 ммол). Одержану суміш перемішували при гт протягом 1 години. Цю суміш використовували відразу, без очищення, на наступному етапі реакцій. PX-MC (ES, m/z): 984,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 8: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олату 2,10-діоксид



До перемішуваної суміші, що містить (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-10-олату 2-оксид, додавали воду (156 мг, 8,65 ммол) і йод (81 мг, 0,321 ммол). Через 10 хв. суміш виливали в розчин NaHSO<sub>3</sub> (52 мг) у воді (36 мл) і перемішували протягом 5 хв. Потім охолоджували до 0 °С, і повільно додавали NaHCO<sub>3</sub> (1,04 г). Через 5 хв. додавали EtOAc (50 мл) і Et<sub>2</sub>O (50 мл). Шари розділяли і водн. шар екстрагували EtOAc (1×30 мл). Органічні шари об'єднували, концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-20 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 998,3 [M+H]<sup>+</sup>.

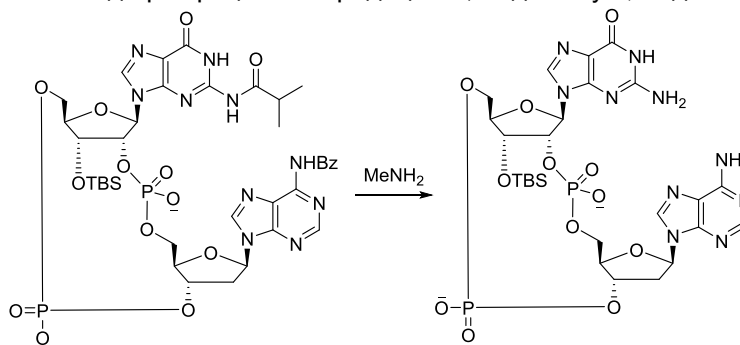
Етап 9: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид





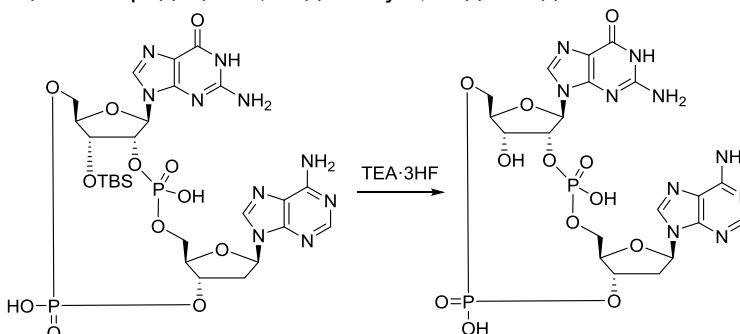
До перемішаного розчину (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9Н-пурин-9-іл}октагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2,10-діоксиду (160 мг) в ACN (2 мл) додавали трет-бутиламін (2 мл) при г. Через 30 хв. суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 945,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 10: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]октагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид



Неочищений (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9Н-пурин-9-іл}октагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид (220 мг) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (30 %, 4 мл) і перемішували при г протягом 5 годин. Потім леткий компонент видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі реакцій без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 773,2 [M+H]<sup>+</sup> і 771,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 11: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-16-гідроксіоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид



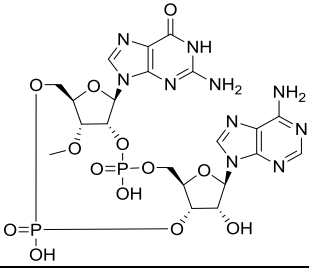
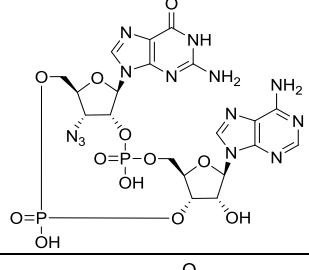
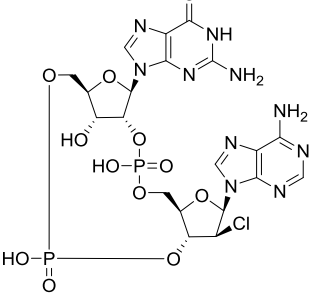
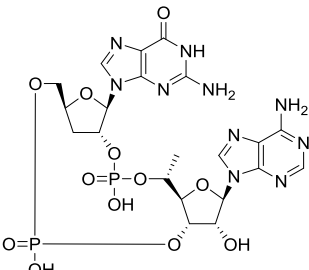
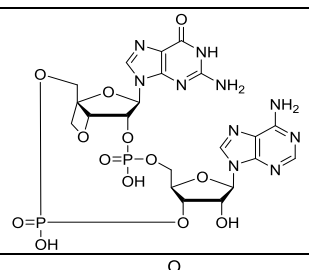
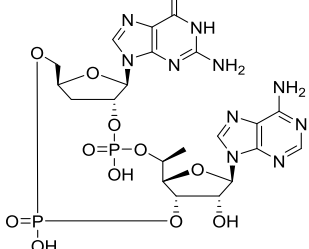
Неочищений продукт, одержаний на етапі 10, випарювали разом з піридином (2,5 мл) і Et<sub>3</sub>N (2,5 мл) три рази. Потім розчиняли в піридині (2 мл). До розчину додавали по краплях Et<sub>3</sub>N (1,51 г, 14,9 ммол) і триетиламіну тригідрофторид (1,2 г, 7,45 ммол). Суміш нагрівали при 50 °С протягом 5 годин. Потім її концентрували і очищали препаративною ВЕРХ (колонка Т3 Рер, 100Å, 5 мкм, 19×250 мм) елюванням сумішшю 0-10 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (50 мМ) з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 657,1 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ 8,35 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,34 (дд, J=8,8, 5,9 Гц, 1H), 5,85 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,12-4,98 (м, 2H), 4,36 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,22 (т, J=7,2 Гц, 1H), 4,09 (с, 1H), 3,96-3,79 (м, 4H), 3,09-2,99 (м, 1H), 2,64-2,51 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): δ -1,65 (с), -2,36 (с).

Приклади 2-19, показані в наведеній нижче таблиці 1, одержували згідно із процедурами, аналогічними тим, які описані вище в прикладі 1, використовуючи відповідні нуклеотидні мономери, описані як Одержання або одержані з комерційних джерел.

Таблиця 1

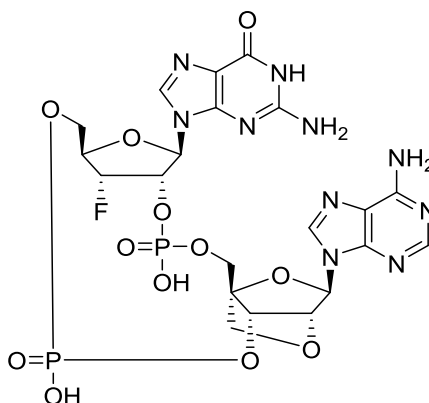
Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н]
2		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	675
3		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7,14-біс(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	657
4		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7,14-біс(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	659
5		(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-15-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	675
6		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-гідроксигексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-діолату 2,10-діоксид	685

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
7		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	675
8		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-16-гідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	660 [M+H] <sup>+</sup>
9		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дигідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	672
10		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	656
11		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дигідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	689
12		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-15,16-дигідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-діоксид	699 [M+H] <sup>+</sup>

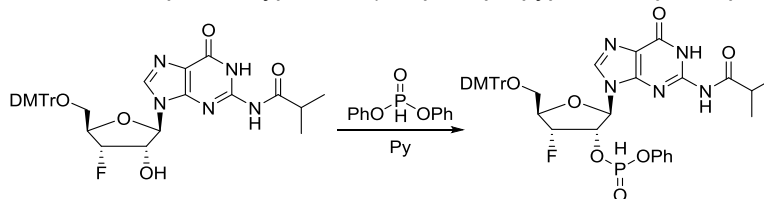
Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
13		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-16-метокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	687
14		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-16-азидо-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	698
15		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-15-хлор-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	691
16		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-12-метил-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	671
17		2-аміно-9-[(2aR, 5S, 6aS, 7R, 8R, 9aR, 12S, 14R, 14aS, 15R)-8-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-5,7,12-тригідрокси-5,12-діоксидогексагідро-6aН-2a, 14-(епоксиметано)фуру[3,2-d]оксето[2,3-k][1,3,7,9,2,8]-тетраоксидифосфациклотридецин-15(2Н, 3Н)-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	685
18		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12S, 12aS, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-12-метил-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	671

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
19		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-дигідрокси-15-метил-2,10-діоксидоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	655

Приклад 20: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фторгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидафосфациклотетрадецин-2,10(12H)-діолату 2,10-діоксид

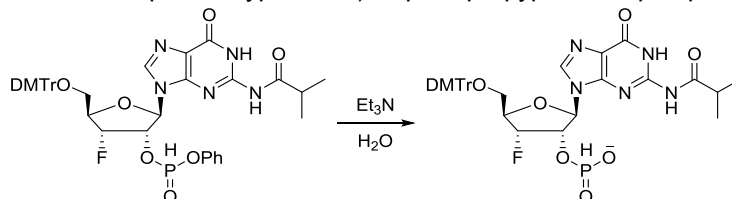


Етап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфенілфосфонат



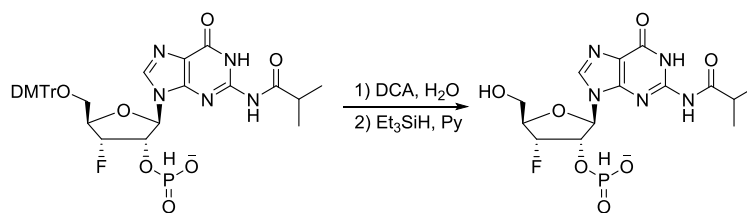
До перемішаного розчину N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (1 г, 1,520 ммол) у піридині (7,6 мл) в атмосфері Ar додавали дифенілфосфонат (1,068 г, 4,56 ммол) і перемішували при rt протягом 20 хв. Реакційну суміш, що містить продукт, використовували на наступному етапі реакцій без очищення.

Етап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



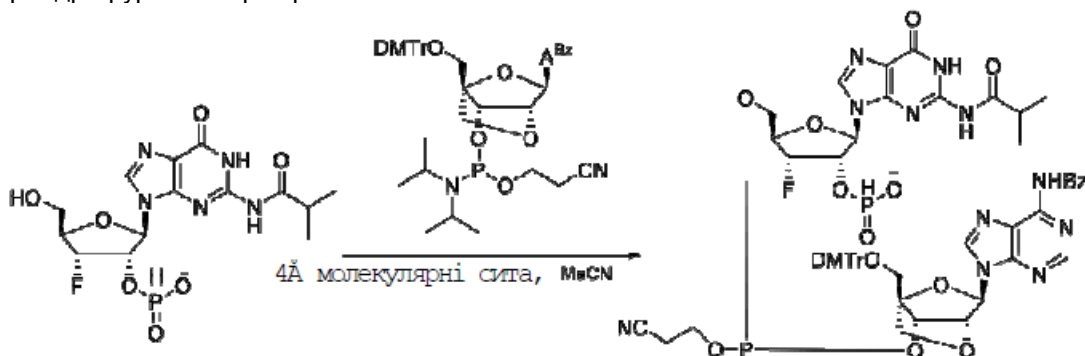
До реакційної суміші, одержаної на етапі 1, додавали воду (1,5 мл) і Et<sub>3</sub>N (1,5 мл). Суміш перемішували при rt протягом 20 хв. Потім її концентрували, і залишок розділяли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) і водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 20 мл). Шари розділяли. Органічний шар промивали водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 2×20 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-7 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 % Et<sub>3</sub>N), з одержанням продукту. PX-МС (ES, m/z): 722 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,73 (с, 1P).

Етап 3: (2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



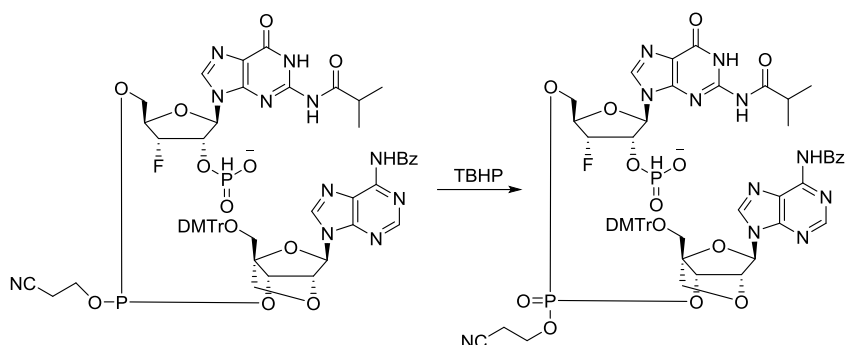
До перемішаного розчину продукту, одержаного на етапі 2 (0,9 г, 0,999 ммол), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (6 мл) додавали воду (0,180 г, 9,99 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту (1,16 г, 8,99 ммол) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл). Суміш перемішували при  $rt$  протягом 15 хв. Додавали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (10 мл), і суміш перемішували протягом 1 години. Потім додавали піридин (2 мл) і концентрували. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-30 %  $\text{ACN}$  у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (0,04 %) з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 722 [M-H]<sup>-</sup>. 417,9.  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,31 (с, 1H), 7,49 (д,  $J=1,6$  Гц, 0,5H), 6,15 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 5,91 (д,  $J=1,6$  Гц, 0,5H), 5,42-5,32 (м, 1,5H), 5,21 (дд,  $J=4,5$ , 1,9 Гц, 0,5H), 4,45-4,32 (м, 1H), 3,81 (д,  $J=3,5$  Гц, 2H), 3,20 (кв,  $J=7,4$  Гц, 1H), 2,73 (п,  $J=6,9$  Гц, 1H), 1,30 (т,  $J=7,3$  Гц, 1,5H), 1,23 (д,  $J=6,9$  Гц, 6H).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -200,96 (с, 1F).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  2,41 (с, 1P).

Етап 4: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)-окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



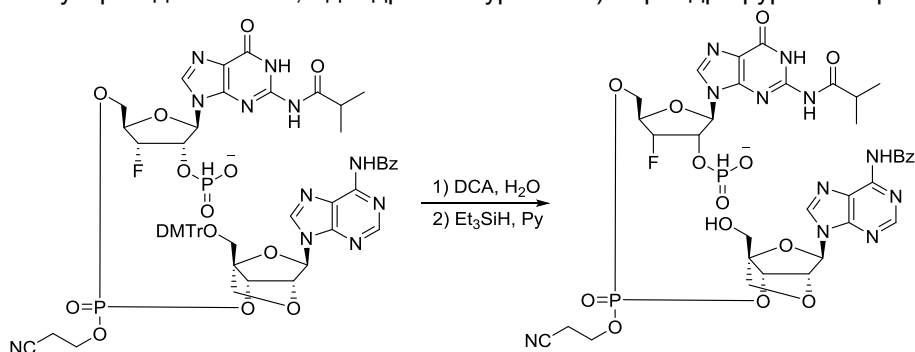
(2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (600 мг, 0,676 ммол) випарювали разом з  $\text{ACN}$  (3×5 мл), знову розчиняли в  $\text{ACN}$  (3 мл), сушили додаванням активованих 4Å молекулярних сит (150 мг) і тримали в атмосфері  $\text{Ar}$ . (1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (придбаний у Exiqon (EQ-0063-1000), 235,5 мг, 0,56 ммол) і піридинію 2,2,2-трифторацетат (162 мг, 0,84 ммол) випарювали разом з  $\text{ACN}$  (3×5 мл), знову розчиняли в  $\text{ACN}$  (5 мл) і сушили додаванням активованих 4Å молекулярних сит (150 мг), і через 30 хв. додавали в попередньо приготовлену суміш, що містить (2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат. Суміш перемішували при  $rt$  протягом 1 години. Реакційну суміш, що містить продукт, використовували на наступному етапі реакцій відразу без очищення. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 1202,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 5: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)-окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



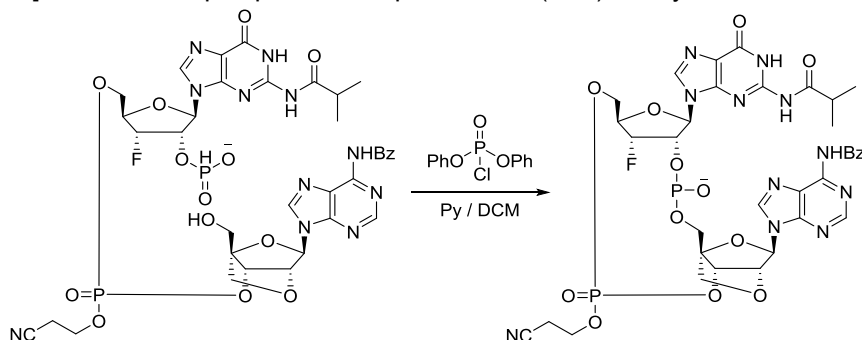
До перемішуваної реакційної суміші, одержаної на етапі 4, додавали по краплях трет-бутилгідропероксид у декані (5,5М, 0,31 мл, 1,71 ммол). Одержану суміш перемішували при гт протягом 1 години. Через 30 хв. розчин охолоджували до 0 °С, і повільно додавали NaHSO<sub>3</sub> (150 мг) у воді (5 мл). Через 5 хв. суміш концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (318) елююванням сумішшю 0-75 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5 мМ) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 1220,1 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -200,38, -202,45 (2с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,57, 2,49 (2с, 1P); -3,52, -4,21 (2с, 1P).

Етап 6: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-(гідроксиметил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До розчину (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (190 мг, 0,16 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,5 мл) додавали воду (28,8 мг, 1,6 ммол) і дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6М, 2,5 мл). Суміш перемішували при гт протягом 10 хв., і потім додавали Et<sub>3</sub>SiH (4,5 мл). Через 1 годину додавали піридин (0,5 мл). Через 10 хв. одержану суміш концентрували з одержанням продукту, який використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 917,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,51, 2,34 (2с, 1P); -3,46, -3,82 (2с, 1P).

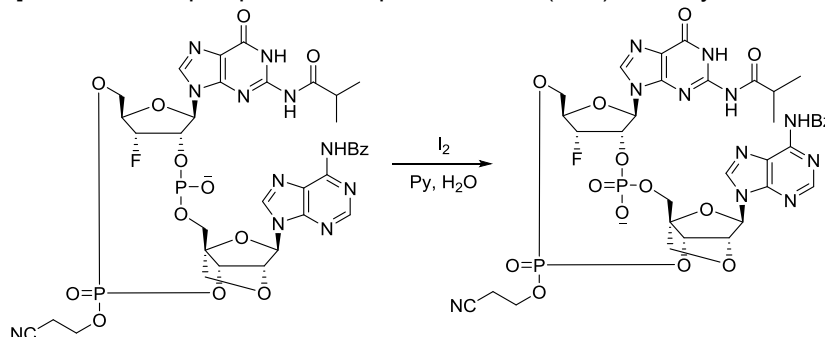
Етап 7: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксिमетано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксациклофосфаттетрадецин-10(12H)-олату 2,10-діоксид



До піридину (16 мл) в атмосфері Ar додавали дифенілхлорфосфат (0,66 мл, 3,2 ммол). Суміш охолоджували до -40 °С, а потім по краплях додавали розчин неочищеного продукту, одержаного на етапі 6, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (16 мл) протягом 20 хв. Одержану суміш перемішували при -40

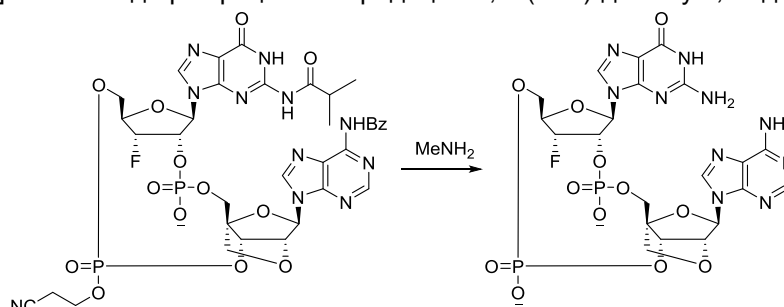
°C протягом 40 хв. Реакційну суміш використовували на наступному етапі без очищення. PX-MC (ES, m/z): 898,2 [M-H].

Етап 8: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-  
 5 I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2,10-діоксид [3,2-  
 I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-діолату 2,10-діоксид



До розчину, одержаного на етапі 7, при 0 °C додавали I<sub>2</sub> у суміші піридин/вода (9/1) (3 %, 1,76 мл) протягом 5 хв. Суміш перемішували при rт протягом 40 хв. Потім її обробляли розчином Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>·5H<sub>2</sub>O (150 мг) у воді (2 мл). Через 5 хв. суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-45 % ACN в водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0,04 %) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 915,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -198,70, -203,36 (2с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -0,96, -1,75 (2с, 1P); -3,64, -4,71 (2с, 1P).

Етап 9: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фторгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-  
 I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10(12H)-діолату 2,10-діоксид



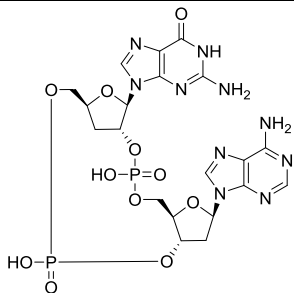
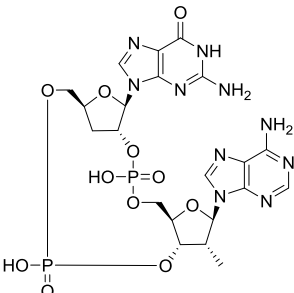
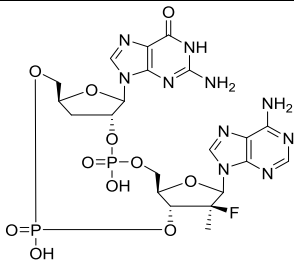
(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-  
 20 I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2,10-діоксид (110 мг, 0,12 ммол) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (30 %, 15 мл), і реакційний розчин перемішували при rт протягом 3  
 25 годин. Потім його концентрували, і осад очищали препаративною ВЕРХ (колонка Atlantis Prep T3, 19×250 мм) елюванням сумішшю 0-9 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (50 мМ) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 686,9 [M-H]. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,14 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,80 (с, 1H), 6,01 (с, 1H), 5,99 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,84-5,66 (м, 1H), 5,44 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 5,31 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,96 (д, J=3,9 Гц, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,65-4,53 (м, 1H), 4,33-4,15 (м, 4H), 4,10 (д, J=8,2 Гц, 1H), 3,96 (д, J=8,2 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -199,02 (с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -1,89 (с, 1P), -2,49 (с, 1P).

Приклади 21-29, наведені нижче в таблиці 2, одержували згідно із процедурами, аналогічними тим, які описані вище в прикладі 20, використовуючи відповідні мономери, описані в Одержаннях або придбані з комерційних джерел, на етапі реакції комбінації.

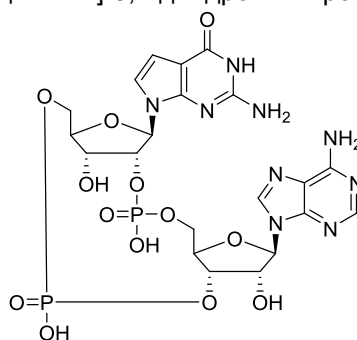


Таблиця 2

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н]
21		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-л][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	659
22		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-л][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	659
23		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	677
24		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	669
25		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-л][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	659
26		2-аміно-9-[(2S, 5R, 7R, 8S, 10S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	677

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н]
27		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	641
28		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10-дигідрокси-15-метил-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	655
29		2-аміно-9-[(5S, 8R, 12aR, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-15-метил-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	673

Приклад 30: 2-аміно-7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он



cGAS-буфер складався з 40 мМ Tris-HCl, pH 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 мМ MgCl<sub>2</sub>. cGAS-фермент придбавали у компанії Novoprotein (Novoprotein код: SGCAS), експресований в E. coli і очищений з використанням HIS-мітки. Обчислена молекулярна вага складала 55,3 кДа, а послідовність була наступною:

MAHHHHHHGSDSEVNQEAKPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEAFKRQG  
KEMDSLTFLYDGLIEIQADQTPEDLDMEDNDIIEAHREQIGGENLYFQGGASKLRVLEKLKLSRDDIST  
AAGMVKGVDHLLRLKCDLAFRGVGLLNTGSYYEHVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYY  
FVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLSKFRKIIKEEINDIKDQTDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDIT  
LALESKSSWPASTQEGRLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKENGFGQETWRLSFSHIEKEILNN  
HGKSKTCCENKEEKCCRKDKLKMKYLLLEQLKERFKDKKHLDFSSYHVKTAFHFVCTQNPQDSQW  
DRKDLGLCFDNCVTFYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF  
(SEQ ID NO:1).

У пробірку додавали ДНК оселедця (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в cGAS-буфері; 14,8 мл) і фермент cGAS (3,1 мг/мл в cGAS-буфері; 0,78 мл), і суміш інкубували при RT протягом 15 хв.

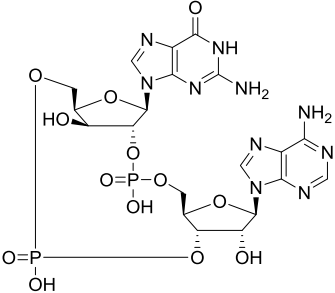
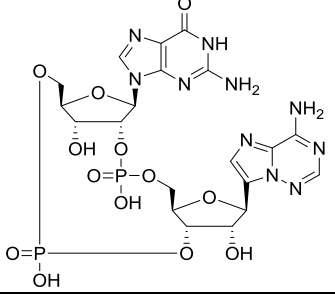
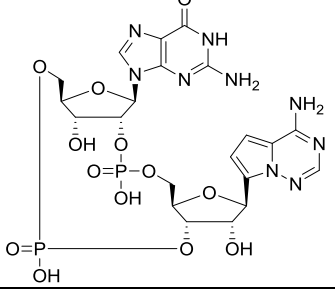
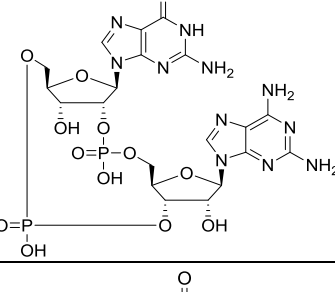
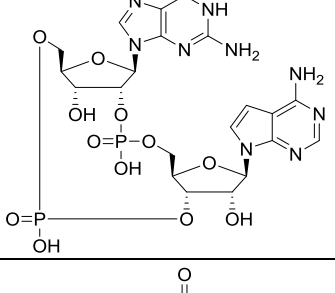
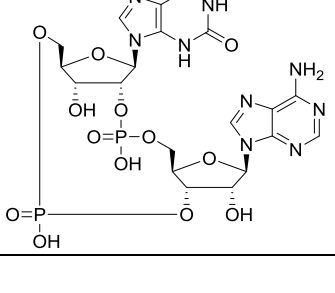
Додавали 7-діаза-GTP (TriLink, кат. № N-1044; 5 мМ в cGAS-буфері, 1,95 мл, 9,75 мкмол) і АТР (5 мМ в cGAS-буфері, 1,95 мл, 9,75 мкмол), і суміш інкубували на термостатованому шейкері Radleys Metz, що підтримує температуру на рівні 37 °С, зі швидкістю струшування 250 об./хв. протягом 16 годин, після чого суміш фільтрували і ліофілізували. Продукт очищали мас-спрямованою ВЕРХ з оберненою фазою з колонкою Waters Sunfire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водним триетиламонію ацетатом. Ліофілізація фракцій продукту дала зазначений у заголовку продукт. РХ-МС (ES, m/z): 672 [М-Н]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,33 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,56 (с, 1H), 7,24 (с, 2H), 6,94 (д, J=3,4 Гц, 1H), 6,28-6,24 (м, 3H), 6,01 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,86 (д, J=7,9 Гц, 1H), 5,61 (с, 1H), 5,01-4,97 (м, 1H), 4,86-4,83 (м, 1H), 4,70 (с, 1H), 4,25 (с, 1H), 4,21 (дд, J=10,4, 4,8 Гц, 1H), 4,03-3,92 (4, 3H), 3,80-3,75 (м, 1H), 3,69 (д, J=12,1 Гц, 1H), 2,76 (с, 12H), 1,02 (с, 18H).

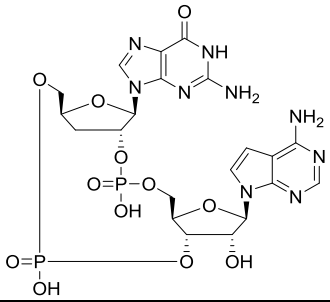
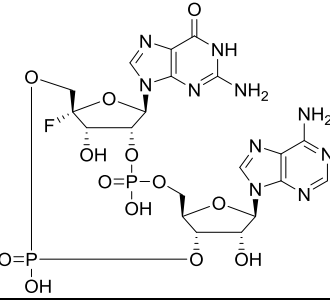
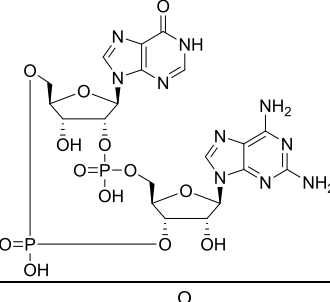
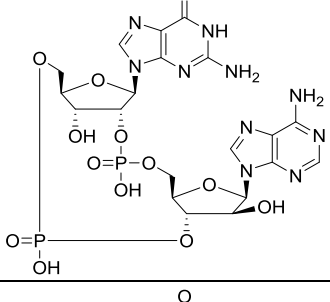
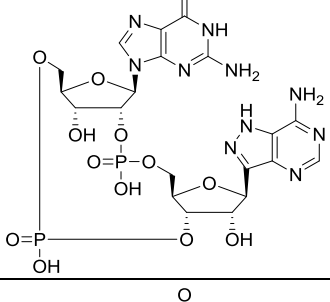
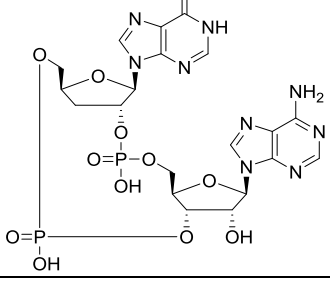
Приклади 31-65 у наведеній нижче таблиці 3 одержані за допомогою процедур, аналогічних описаним вище процедурам прикладу 30, з використанням відповідних трифосфатних мономерів. Там, де це було необхідно, трифосфати одержували способами, аналогічними способам, описаним в Одержаннях 23-26, або шляхом придбання необхідного 5'-ОН нуклеозидного мономера у компанії NuBlocks LLC (Oceanside, CA). Сполука прикладу 38 була одержана з використанням АТР і α-тіо-GTP (BIOLOG Life Science Institute, номер за каталогом G014/G015).

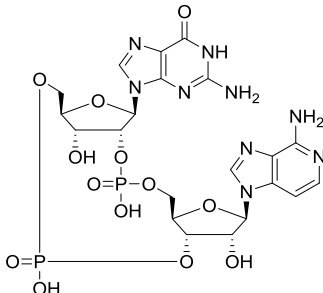
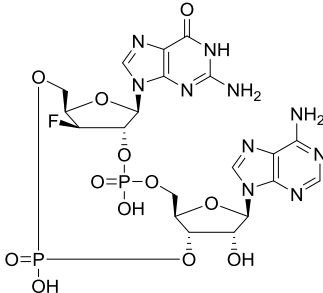
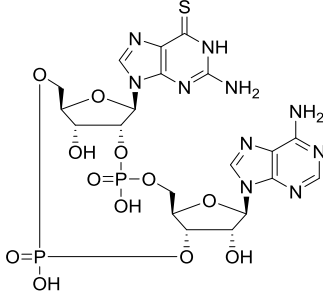
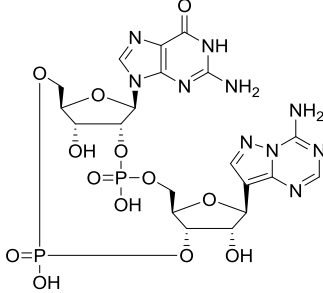
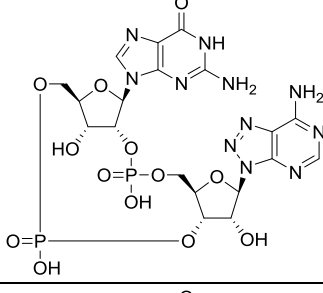
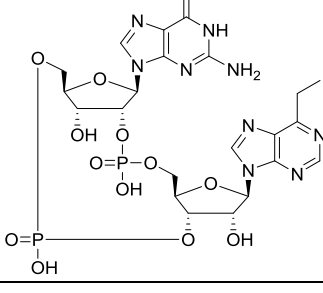
Таблиця 3

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>
31		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2,10,15,16-тетрагідрокси-14-[6-(метиламіно)-9Н-пурін-9-іл]-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	687
32		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-хлор-9Н-пурін-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	692
33		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	690

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
34		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-2-фтор-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	691
35		9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]Пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	657
36		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-16-(амінометил)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	686
37		2-аміно-7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,7-дигідро-4H-піроло[2,3-d]піримідин-4-он	671
38		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-10-оксидо-2-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	689

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
39		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	673
40		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	673
41		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-амінопіроло[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	672
42		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(2,6-діаміно-9H-пурін-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	688
43		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-10,15,16-тригідрокси-2,10-діоксидо-2-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	688
44		9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,9-дигідро-1H-пурін-2,6-діон	674

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
45		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	656
46		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-5-фтор-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	691
47		9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(2,6-діаміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	673
48		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	673
49		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(7-аміно-1H-піразоло[4,3-d]піримідин-3-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	673
50		9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	642

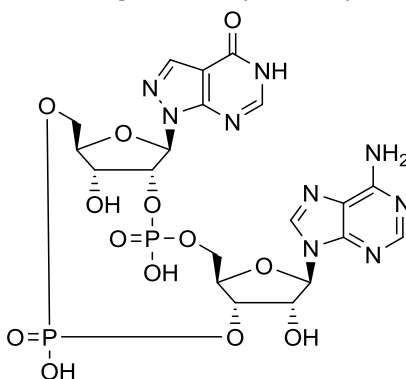
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
51		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-1H-імідазо[4,5-c]піридин-1-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	672
52		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	675
53		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-тіон	689
54		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aS, 16R)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]тріазин-8-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	673
55		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]тріазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	674
56		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-етил-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	686

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
57		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2,10,15,16-тетрагідрокси-14-[6-(2-метоксіетил)-9H-пурин-9-іл]-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	716
58		1-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он	657
59		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(2-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	673
60		4-аміно-7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-14-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-5-карбонітрил	697
61		1-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он	656
62		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-16-метиліден-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	669



Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
63		7-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-14-іл]-3,7-дигідро-4H-імідазо[4,5-d][1,2,3]триазин-4-он	659
64		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(7-аміно-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	672
65		1-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-d]піридазин-4-он	658

Приклад 66: 1-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-піразоло[3,4-d]піримідин-4-он



5

cGAS-буфер складався з 40 mM Tris-HCl, pH 7,5, 100 мкМ NaCl, 10 mM MgCl<sub>2</sub>. cGAS-фермент придбали в компанії Novoprotein (Novoprotein код: SGCAS), експресований в E. coli і очищений з використанням HIS-мітки. Обчислена молекулярна вага склала 55,3 кДа, а послідовність була наступною:

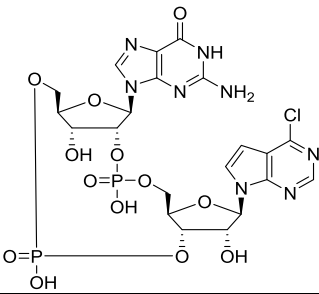
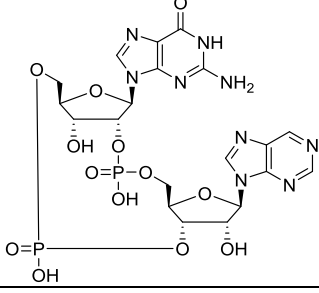
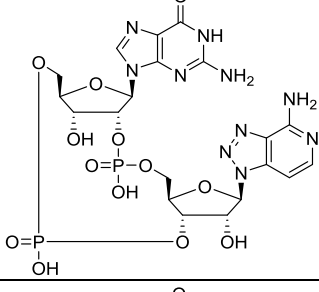
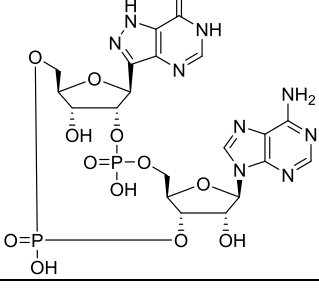
10 MAHHHHHHGSDSEVNQEAKPEVKPEVKPETHINLKVSDGSSEIFFKIKKTTPLRRLMEAFKRRQG  
 KEMDSLTFLYDGEIQADQTPEDLDMEDNDIIEAHREQIGGENLYFQGGASKLRVLEKLKLSRDDIST  
 AAGMVKGVDHLLRLKCDFAFRGVGLLNTGSYYEHVKISAPNEFDVMFKLEVPRIQLEEYSNTRAYY  
 FVKFKRNPKENPLSQFLEGEILSASKMLSKFRKIKKEEINDIKDQTDVIMKRKRGGSPAVTLLISEKISVDIT  
 LALESKSSWPASTQEGRLRIQNWLSAKVRKQLRLKPFYLVPKHAKENGFGQETWRLSFSHIEKEILNN  
 15 HGKSKTCCENKEEKCCRKDKLKMKYLLLEQLKERFKDKKHLDFSSYHVKTAFHFVCTQNPQDSQW  
 DRKDLGLCFDNCVTFYFLQCLRTEKLENYFIPEFNLFSSNLIDKRSKEFLTKQIEYERNNEFPVFDEF  
 (SEQ ID NO:1).

У пробірку додавали ДНК оселедця (CAS № 9007-49-2, 0,3 мг/мл в cGAS-буфері; 15,2 мл) і cGAS-фермент (3,1 мг/мл в cGAS-буфері; 0,8 мл), і суміш інкубували при RT протягом 15 хв. Додавали ATP (5 мМ в cGAS-буфері, 2,0 мл, 10 мкмол), 7-діаза-8-аза-ІТР (5 мМ в cGAS-буфері, 2,0 мл, 10 мкмол) і DMSO (5 мл), і суміш інкубували в термостатованому шейкері Radleys Metz, що підтримує температуру на рівні 37 °С, зі швидкістю струшування 250 об./хв. протягом 3 днів. Суміш фільтрували, ліофілізували і очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (градієнтне елюювання в системі ацетонітрил/вода з 100 мМ ТЕАА-модифікатором, лінійний градієнт) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді ТЕА-солі. РХ-МС (ES, m/z): 658 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,36 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 6,41 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,24 (с, 1H), 5,69 (м, 1H), 5,42 (м, 1H), 4,88 (д, J=4,4 Гц, 1H), 4,66 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 4,43 (м, 2H), 4,23 (м, 2H), 4,01 (м, 1H).

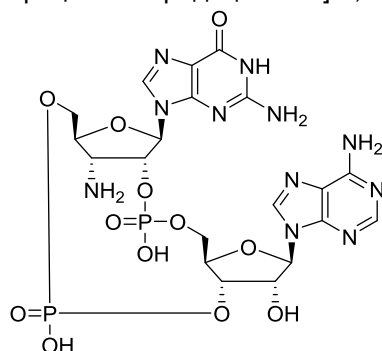
Приклади 67-74 у наведеній нижче таблиці 4 одержані за допомогою процедур, аналогічних процедурам, описаним вище для прикладу 66, з використанням відповідних нуклеозидних трифосфатних мономерів. Там, де це необхідно, трифосфати одержували згідно зі способами, аналогічними способами, описаними для Одержань 23-26, або придбавали 5'-ОН нуклеозидний мономер у компанії NuBlocks LLC (Oceanside, CA).

Таблиця 4

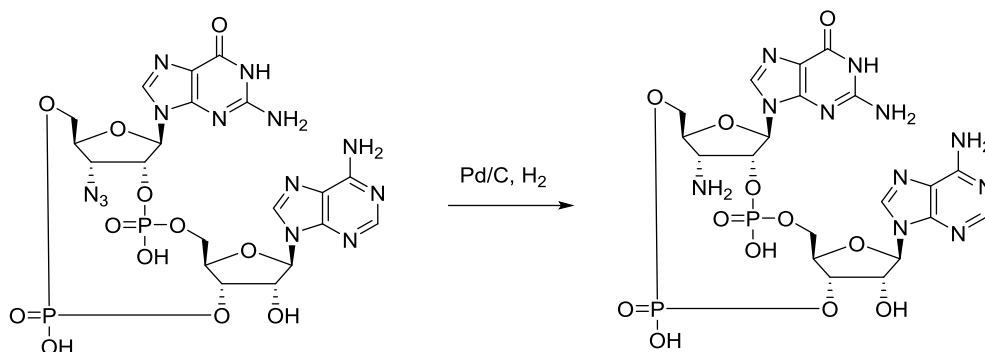
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
67		9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	641
68		7-[(5R, 7S, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]імідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-4(3H)-он	658
69		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	674
70		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2,10,15,16-тетрагідрокси-14-(6-метил-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	672

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
71		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-хлор-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	691
72		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидо-14-(9Н-пурин-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	658
73		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-1Н-[1,2,3]триазоло[4,5-с]піридин-1-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	673
74		3-[(5R, 7S, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,6-дигідро-7Н-піразоло[4,3-d]піримідин-7-он	658

Приклад 75: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-16-аміно-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он



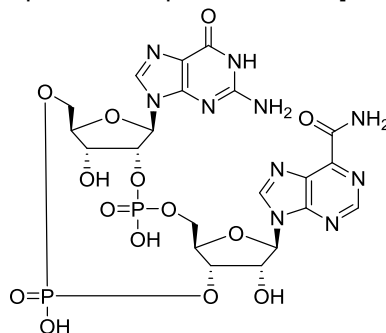
Етап 1: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-16-аміно-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он



До перемішаного розчину 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-азидо-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-  
 5 I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-ону (Приклад 14, 4,0 мг, 0,0055 ммол) в абсолютному EtOH (1,0 мл) і деіонізованій воді (1,0 мл) додавали однією порцією паладій на вугіллі (1,0 мг, 10 ваг. % завантаження) в атмосфері Ar при RT. Потім реакційну посудину продували газоподібним воднем і прикріплювали до балона з газоподібним воднем. Реакційну суміш залишали перемішуватися на 48 годин, фільтрували і концентрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки. PX-МС (ES, m/z): 672 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,70 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,70 (с, 1H), 7,29 (ш, 2H), 6,56 (ш, 2H), 6,00 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 5,21 (с, 1H), 5,04 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,16 (с, 1H), 4,05 (дд, J=10,5, 5,0 Гц, 1H), 4,00 (с, 1H), 3,77 (д, J=4,1 Гц, 1H), 3,67 (м, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (202 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ -0,4 (с), 2,0 (с).

Альтернативно, приклад 75 може бути одержаний з необхідних мономерів згідно зі способом, аналогічним способу, описаному для Прикладу 30.

Приклад 76: 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-  
 15 I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-карбоксамід

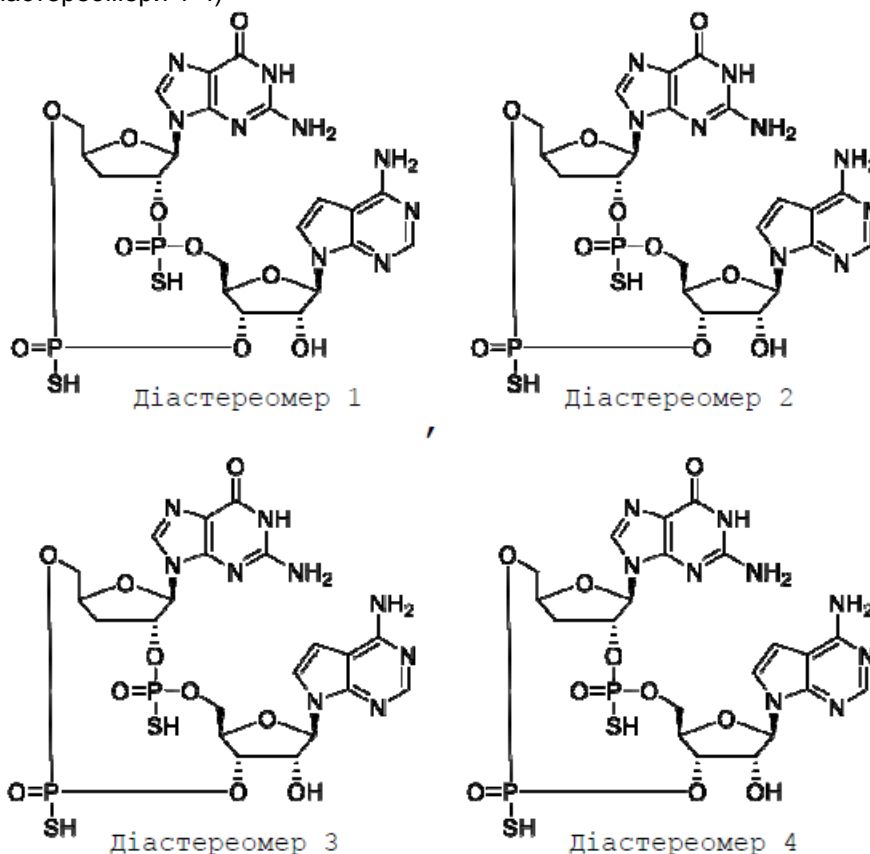


До перемішаного розчину 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-хлор-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-  
 20 I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-ону (Приклад 32, 16 мг, 0,018 ммол) в DMSO (1,7 мл) додавали однією порцією ціанід натрію (8,0 мг, 0,16 ммол) в атмосфері Ar при RT. Реакційну суміш нагрівали до 80 °C і залишали перемішуватися при тій же самій температурі на 3 години, охолоджували до температури навколишнього середовища, потім реакцію зупиняли холодною оцтовою кислотою (15 мкл). Суміш фільтрували і ліофілізували. Продукт очищали методом мас-спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою з колонкою Waters Sunfire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водним триетиламонію ацетатом. Ліофілізація фракцій продукту дала 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-  
 25 I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-карбонітрил. PX-МС (ES, m/z): 683 [M-H]<sup>-</sup>.

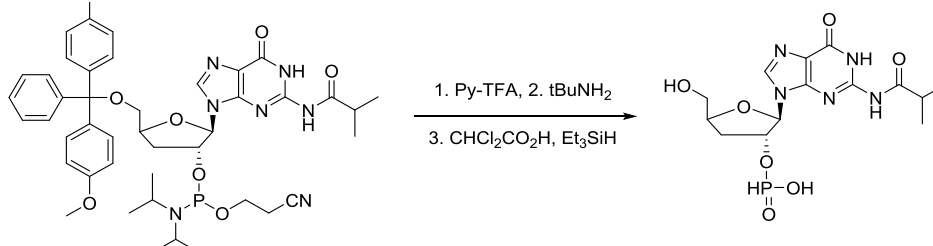
До перемішаної суспензії 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-  
 35 I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-карбонітрилу (3,0 мг, 0,003 ммол) у деіонізованій воді (338 мкл) додавали гідро(диметилфосфіністу кислоту-kP)[водень біс(диметилфосфініто-kP)]платину(II) (1,0 мг, 0,002 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 85 °C і залишали перемішуватися при тій же самій температурі на 6 годин, охолоджували до температури навколишнього середовища, фільтрували і ліофілізували. Продукт очищали

методом мас-спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою з колонкою Waters Sunfire C18 OBD Prep, 100Å, 5 мкм, 19×150 мм [Waters Part, № 186002568], використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водним триетиламонію ацетатом. Ліофілізація фракцій продукту дає 9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-карбоксамід. РХ-МС (ES, m/z): 701 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO): δ 10,58 (с, 1H), 9,06 (с, 1H), 8,36 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,55 (ш, 4 H), 6,07 (д, J=7,7 Гц, 1H), 5,81 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,77 (м, 1H), 5,04 (м, 1H), 4,96 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,07-4,04 (м, 2H), 3,99-3,75 (м, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (202 МГц, DMSO): δ 1,9 (с), -0,8 (с).

Приклади 77, 78, 79, 80: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1-4)



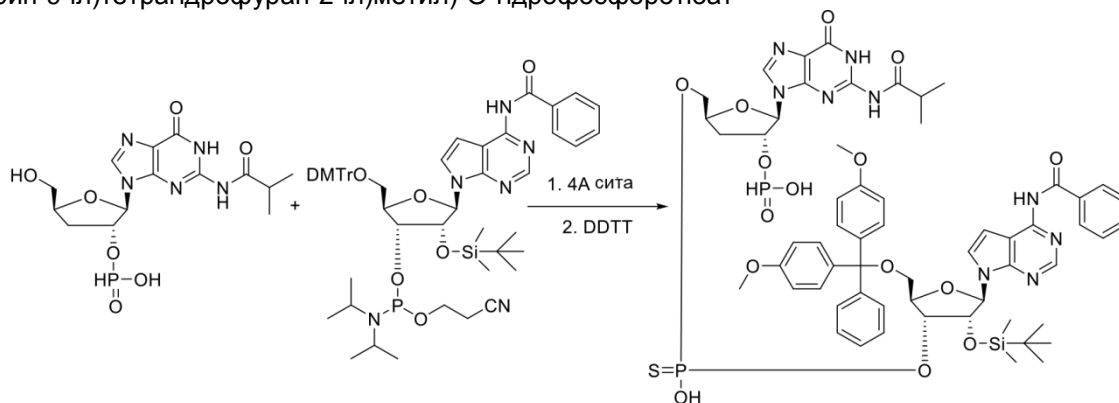
Етап 1: (2R, 3R)-5-((гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)гідрофосфонат



У колбу додавали (2R, 3R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (4,00 г, 4,76 ммол), MeCN (23,65 мл) і воду (0,158 мл). Додавали піридину трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммол), і реакційну суміш перемішували при гт протягом 1 години. Потім додавали трет-бутиламін (20,02 мл, 190 ммол) і продовжували перемішувати при гт протягом 1 години, після чого реакційну суміш розділяли між гексанами і

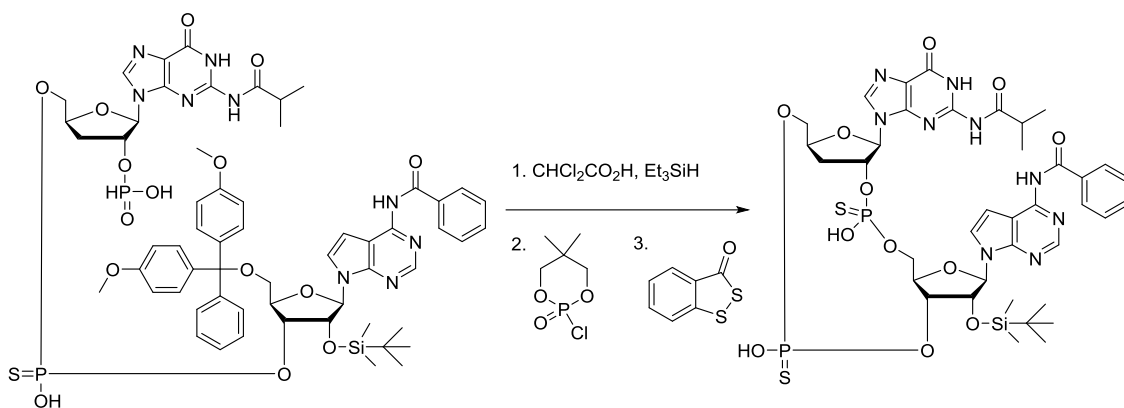
ацетонітрилом. Шар ацетонітрилу збирали і концентрували під вакуумом. Додавали DCM (39,9 мл) і воду (0,798 мл), з наступним додаванням дихлороцтової кислоти (55,1 мл, 33,3 ммол), і розчин перемішували протягом 20 хв. при *rt*, після чого додавали триетилсилан (133 мл, 833 ммол), і реакційну суміш перемішували ще 2 години при *rt*. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, і додавали піридин (5,39 мл, 66,6 ммол). Потім суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки, яку більше не очищали. PX-MC (ES, *m/z*): 400 [M-H].

Етап 2: O-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідрофуран-3-іл)-O-(((2S, 4R, 5R)-4-((гідроксигідрофосфорил)оксі)-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-гідрофосфоротіоат



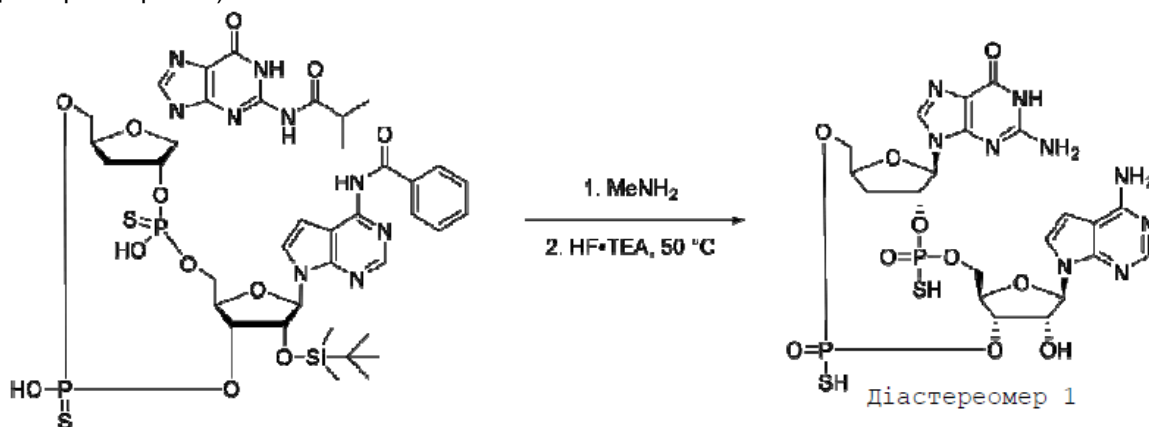
У колбу додавали (2R, 3R, 5S)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат (335 мг, 0,836 ммол) і MeCN (20 мл), а потім розчин концентрували при зниженому тиску. Цей процес повторювали 2х, а потім додавали MeCN (8 мл), з наступним додаванням активованих 4Å сит. Суміш перемішували протягом 20 хв. при *rt*. (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)-діізопропілфосфорамідит (825 мг, 0,836 ммол) розчиняли в MeCN (5 мл). Додавали молекулярні сита (4Å), і суміш перемішували протягом 30 хв. при *rt*, після чого цей розчин переносили в розчин гідрофосфонату, і 2х1,5 мл частини MeCN використовували для завершення перенесення. Після перемішування протягом 30 хв. при *rt*, додавали ((диметиламінометиліден)аміно)-3H-1,2,4-дитіазолін-3-тіон (189 мг, 0,919 ммол). Після перемішування протягом 5 хв. при *rt*, суміш концентрували при зниженому тиску і очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою з 10-100 % градієнтом MeCN і 100 мМ водного триетиламонію ацетату. Фракції, що містять продукт, збирали і ліофілізували, у цей час відбувалося відщиплення ціаноетильної захисної групи, даючи O-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідрофуран-3-іл)-O-(((2S, 4R, 5R)-4-((гідроксигідрофосфорил)оксі)-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-гідрофосфоротіоат. PX-MC (ES, *m/z*): 1264 [M-H].

Етап 3: N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-15-{[трет-бутил(диметил)силіл]окси}-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфациклотетрадецин-14-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}бензамід (Діастереомери 1-4)



У колбу, що містить О-((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(4-бензамідо-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)тетрагідрофуран-3-іл)-О-(((2S, 4R, 5R)-4-((гідроксигідрофосфорил)оксі)-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-О-гідрофосфотріат (581 мг, 0,440 ммол), додавали DCM (8,81 мл), воду (0,079 мл, 4,40 ммол), а потім дихлороцтову кислоту (8,74 мл, 5,28 ммол). Суміш перемішували протягом 15 хв. при гт, а потім додавали триетилсилан (10,97 мл, 68,7 ммол). Суміш перемішували при гт протягом 1,5 години і потім концентрували при зниженому тиску. Цю суміш розчиняли в піридині (10 мл) і потім концентрували при зниженому тиску. Цей процес повторювали 2х, і одержаний зразок розчиняли в піридині (17 мл), і однією порцією додавали 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммол) при гт. Після перемішування протягом 30 хв. при гт додавали додатковий 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфоринан-2-он (81 мг, 0,440 ммол). Цю послідовність повторювали двічі, а потім додавали воду (238 мкл, 13,19 ммол) і 3Н-1,2-бензодитіол-3-он (111 мг, 0,660 ммол). Суміш перемішували протягом 1 години при гт і потім розділяли між водою (10 мл) і 1:1 сумішню EtOAc/ефір (10 мл). Шари розділяли, і водну фазу екстрагували 1:1 сумішню EtOAc/ефір (3×10 мл). Об'єднані органічні фази сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Очищення методом ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт 30-100 % MeCN і 100 мМ водного триетиламонію ацетату) привело до утворення 4 діастереомерів N-[7-(((5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-15-[[трет-бутил(диметил)силіл]-окси]-7-{2-[[2-метилпропанойл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл]-2,10-діоксидо-2,10-дисульфатетрагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиафосфаксилотетрадецин-14-іл]-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]бензаміду, усі з яких показали РХ-МС (ES, m/z): 976 [M-H]<sup>-</sup>.

25      Етап 4: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідроксо-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-b:4',3'-дифурозо[1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1-4)



У колбу, що містить N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-15-{трет-  
бутил(диметил)силіл}окси}-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл]-  
2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-  
пентаоксидафосфациклотетрадецин-14-іл]-7H-піроло[2,3-д]піримідин-4-іл}бензамід  
(найшвидший елюований пік, 7,4 мг, 7,57 мкмол), додавали метиламін (33 % в EtOH) (1 мл,  
8,03 ммол), і суміш перемішували при rt протягом 4 годин, після чого суміш концентрували при

зниженому тиску. Додавали піридин (1 мл), і суміш концентрували при зниженому тиску. Потім додавали піридин (0,5 мл), триетиламін (0,104 мл, 0,746 ммол) і триетиламініу тригідрофторид (0,030 мл, 0,187 ммол), і суміш перемішували при 50 °С протягом 16 годин, після чого суміш охолоджували до rt і концентрували при зниженому тиску. Очищення методом ВЕРХ з оберненою фазою (градієнт ацетонітрилу і 100 мМ водного триетиламонію ацетату) давало сполуку за Прикладом 77, 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1). РХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерію): δ 8,06 (с, 1Н), 8,03 (с, 1Н), 7,41 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,25 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 6,17 (д, J=2,6 Гц, 1Н), 5,68 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 5,42-5,36 (м, 2Н), 5,10-5,06 (м, 1Н), 4,83-4,81 (м, 1Н), 4,51-4,48 (м, 1Н), 4,36-4,33 (м, 1Н), 4,28 (дт, J=10,1, 4,9 Гц, 1Н), 4,06-3,94 (м, 2Н), 3,03 (кв, J=7,3 Гц, 12Н), 2,44-2,40 (м, 2Н), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 18Н).

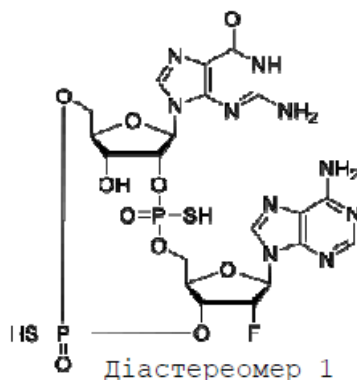
Інші діастереомери з етапу 3 обробляли окремо аналогічним способом з одержанням трьох додаткових діастереомерних продуктів.

Приклад 78: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2). РХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерію): δ 8,04 (с, 1Н), 7,75 (с, 1Н), 7,50 (д, J=3,6 Гц, 1Н), 6,19-6,17 (м, 1Н), 6,16 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,65 (д, J=7,4 Гц, 1Н), 5,63-5,57 (м, 1Н), 5,14 (тд, J=7,8, 4,4 Гц, 1Н), 4,54 (д, J=4,2 Гц, 1Н), 4,52-4,46 (м, 1Н), 4,33 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 4,27 (дд, J=11,9, 3,1 Гц, 1Н), 4,18-4,15 (м, 1Н), 3,96 (дд, J=11,4, 3,6 Гц, 2Н), 3,04 (кв, J=7,3 Гц, 12Н), 2,44-2,36 (м, 2Н), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 18Н).

Приклад 79: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 3). РХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерію): δ 8,00 (с, 1Н), 7,97 (с, 1Н), 7,19 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,15 (д, J=3,8 Гц, 2Н), 5,66 (д, J=7,3 Гц, 1Н), 5,32 (дкв, J=9,9, 7,2 Гц, 1Н), 4,95 (тд, J=8,6, 4,6 Гц, 1Н), 4,81 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 4,50 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 4,32 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 4,25 (дт, J=12,0, 3,6 Гц, 1Н), 4,05-3,97 (м, 3Н), 3,03 (кв, J=7,3 Гц, 12Н), 2,51-2,41 (м, 2Н), 1,11 (т, J=7,3 Гц, 18Н).

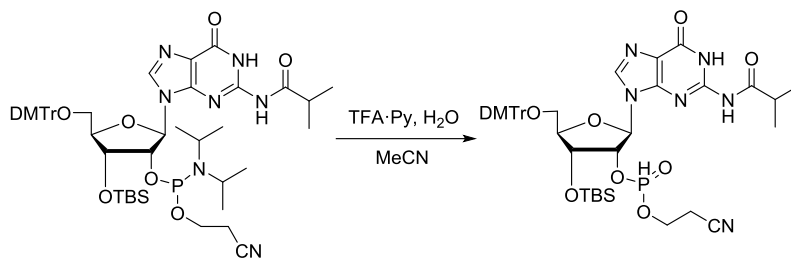
Приклад 80: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 4). РХ-МС (ES, m/z): 688 [М-Н]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>Н-ЯМР (600 МГц, оксид дейтерію): δ 8,00 (с, 1Н), 7,72 (с, 1Н), 7,23 (д, J=3,8 Гц, 1Н), 6,14 (с, 1Н), 6,12 (д, J=3,7 Гц, 1Н), 5,64 (д, J=6,9 Гц, 1Н), 5,47 (дкв, J=14,2, 7,0 Гц, 1Н), 5,05 (тд, J=8,0, 4,5 Гц, 1Н), 4,52 (д, J=4,4 Гц, 1Н), 4,49 (дт, J=7,4, 2,7 Гц, 1Н), 4,33-4,27 (м, 2Н), 4,19 (ддд, J=11,5, 8,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,00 (дд, J=11,5, 3,9 Гц, 1Н), 3,94 (ддд, J=11,6, 5,6, 2,2 Гц, 1Н), 3,01 (кв, J=7,3 Гц, 12Н), 2,49-2,40 (м, 2Н), 1,10 (т, J=7,3 Гц, 18Н).

Приклад 81: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)



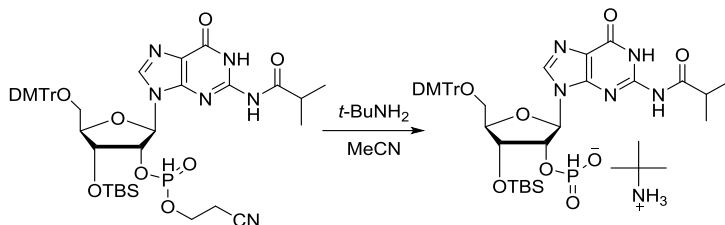
Етап 1: (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат





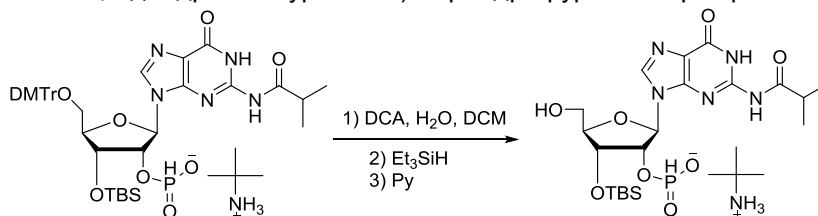
До перемішаного розчину (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)-оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідиту (3 г, 3,09 ммол) в MeCN (15 мл) при 25 °C додавали H<sub>2</sub>O (0,111 мл, 6,18 ммол) і піридин-1-ію 2,2,2-трифторацетат (0,717 г, 3,71 ммол). Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 20 хв. За ходом реакції стежили, використовуючи РХ-МС/ТLC. Після того, як був витрачений вихідний матеріал фосфорамідит, реакційну суміш, що містить продукт (основний), використовували на наступному етапі без якої-небудь наступної обробки. РХ-МС (ES, m/z): 887,4 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 2: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



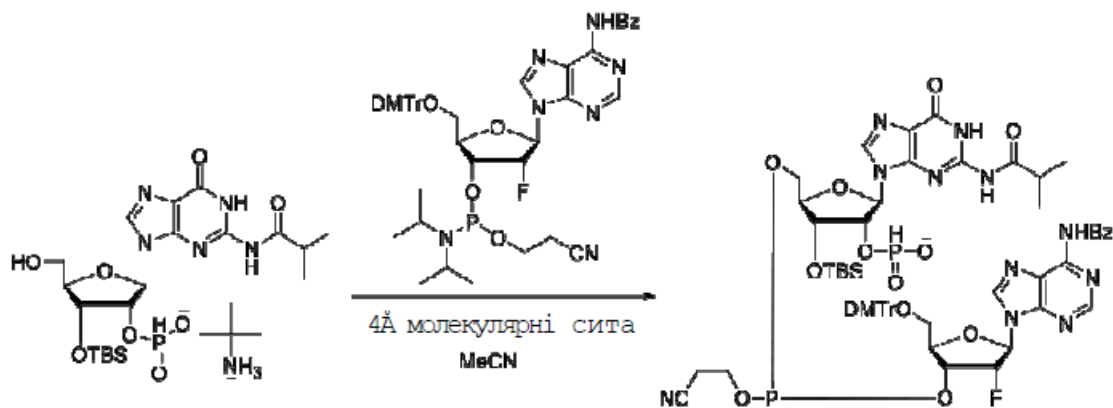
До перемішаного розчину продукту, одержаного на етапі 1 (15,0 мл, 142 ммол), з попередньої реакції однією порцією додавали трет-бутиламін, і розчин перемішували при 25 °C протягом 40 хв. Одержаний розчин концентрували під вакуумом. Осад випарювали разом із сухим MeCN (два рази, кожний по 15 мл) і використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 832,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 3: (2R, 3R, 4R, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



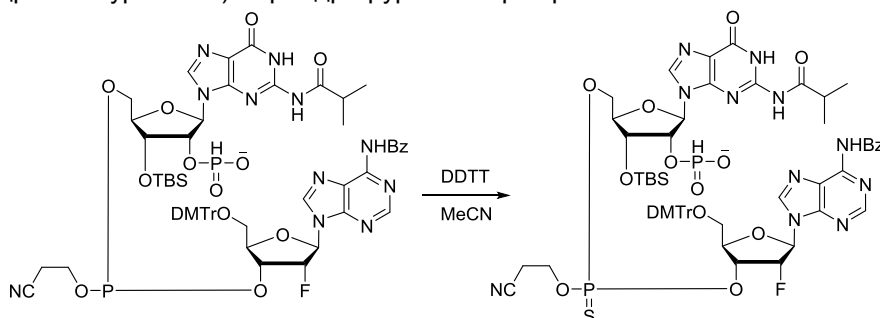
До перемішаного розчину продукту, одержаного на етапі 2, в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 мл) по краплях додавали H<sub>2</sub>O (0,558 мл, 31,0 ммол) і 6 % DCA в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (37 мл, 31,5 ммол). Одержану суміш перемішували при 25 °C протягом 40 хв., потім додавали Et<sub>3</sub>SiH (60 мл), і реакційну суміш перемішували протягом 1,5 години. До реакційної суміші додавали піридин (4,5 мл, 2 екв. до DCA). Одержаний розчин перемішували при 25 °C протягом 5 хв. і потім концентрували під вакуумом. Осад перетирали із сумішшю МТБЕ/гексан (100 мл, об./об., 1/1), і супернатант декантували. Цей процес повторювали більше двох разів. Кінцевий залишок концентрували при зниженому тиску і використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 532,18 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)окси)-метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



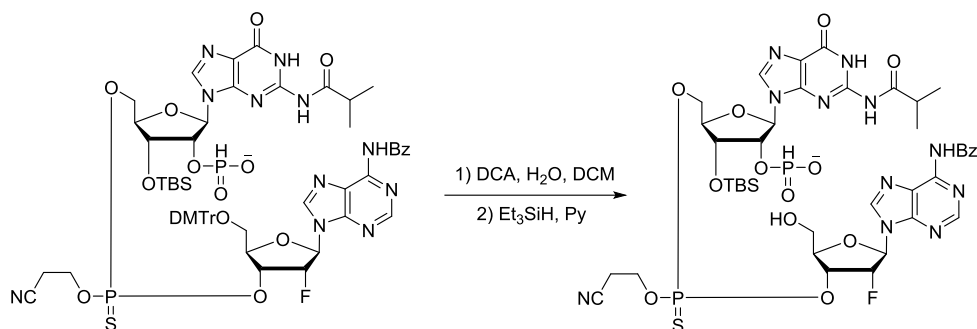
До перемішаного розчину продукту, одержаного на етапі 3 (0,704 г, 0,722 ммол), в MeCN (5 мл) в атмосфері Ar додавали активовані 4Å молекулярні сита (200 мг), і суміш перемішували при RT протягом 30 хв. (2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (0,822 г, 0,939 ммол) випарювали двічі разом із сухим MeCN (3 мл). Додавали активовані 4Å молекулярні сита (200 мг). Через 30 хв. за допомогою шприца розчин фосфорамідиту переносили в розчин продукту, одержаного на етапі 3. Одержану суміш перемішували при RT протягом 20 хв. Продукт відслідковували за результатами TLC/PX-MC, і реакційний розчин використовували в наступній реакції без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1306,7 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)-метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



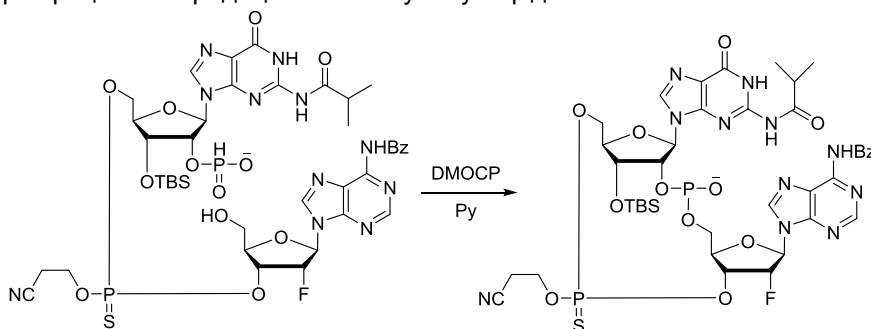
У реакційну суміш, що містить продукт, одержаний на етапі 4 (~0,722 ммол), в атмосфері Ar однією порцією додавали (E)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3H-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідамід (163 мг, 0,794 ммол), і суміш перемішували при RT протягом 30 хв. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-MC. Після того, як вихідна речовина фосфіт була витрачена, реакційну суміш концентрували під вакуумом, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (X-Bridge BEH130 Prep C18) елюванням сумішшю 5-95 % MeCN в H<sub>2</sub>O (0,04 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>). Фракції, що містять продукт, комбінували і концентрували при тиску, зниженому до 2/3 об'єму. NaCl (10 г) додавали, і водну суміш екстрагували EtOAc/Et<sub>2</sub>O (об./об., 1/1, 3×80 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували. PX-MC (ES, m/z): 1339,5 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 67,83 (д, J=43,9 Гц), 2,81 (д, J=15,7 Гц).

Етап 6: (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)оксі)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



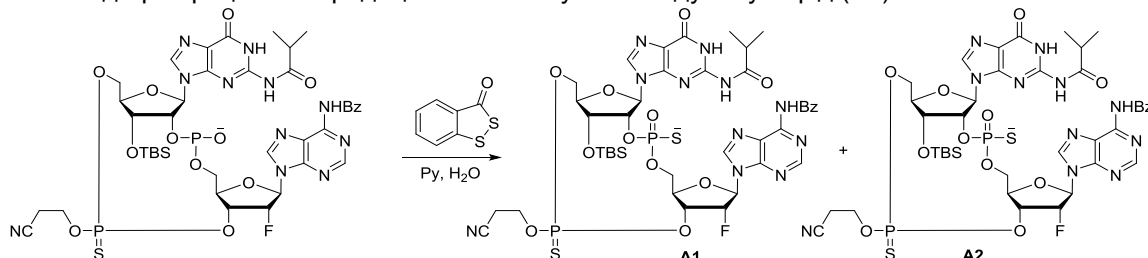
До перемішаного розчину продукту, одержаного на етапі 5 (180 мг, 0,128 ммол), в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 мл) додавали 2,2-дихлороцтову кислоту в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2,47 мг, 1,15 ммол) і  $\text{H}_2\text{O}$  (22,97 мг, 1,28 ммол). Після перемішування при RT протягом 20 хв. додавали  $\text{Et}_3\text{SiH}$  (4,5 мл). Через 2 години додавали піридин (1 мл), і суміш перемішували протягом 10 хв. Після видалення летких сполук продукт використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 1036,4  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 7: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2-сульфід



Продукт, одержаний на етапі 6 (570 мг), випарювали разом із сухим піридином (три рази, кожного разу по 1 мл). До цієї суміші в сухому піридині (4 мл) при RT в атмосфері Ar однією порцією додавали 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфінану 2-оксид (71 мг, 0,384 ммол). Одержану суміш перемішували протягом 40 хв. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-MC. Продукт одержували у вигляді суміші діастереомерів, і цей продукт відразу використовували на наступному етапі реакцій. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 1018,5  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

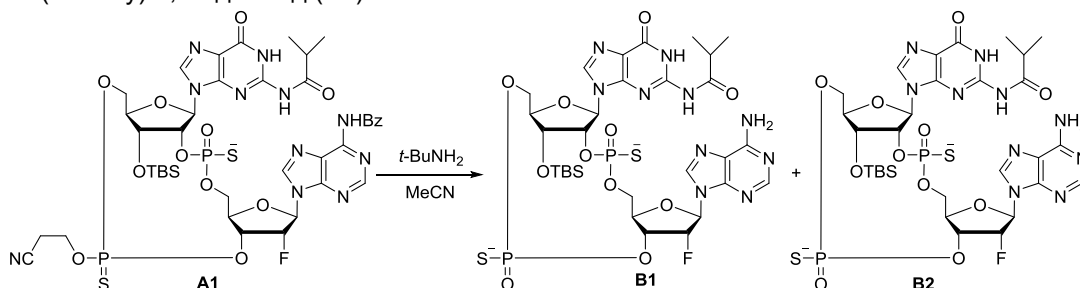
Етап 8: діастереомерні суміші (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-тіолату 10-оксиду 2-сульфід (A1) і (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-ціаноетокси)-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-тіолату 10-оксиду 2-сульфід (A2)



До перемішаної суміші продукту, одержаного на етапі 7, додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (69,2 мг, 3,84 ммол) і 3H-бензо[с][1,2]дитіо-3-он (32,3 мг, 0,192 ммол). Суміш перемішували при RT протягом 40 хв. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-MC. Після завершення реакції, реакційну суміш виливали у водн.  $\text{NaHCO}_3$  (0,14 г  $\text{NaHCO}_3$  у 5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ ) і перемішували протягом 5 хв. Одержану суміш екстрагували сумішшю  $\text{EtOAc}$ /ефір (об./об., 1/1,  $3 \times 15$  мл). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) і очищали хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю

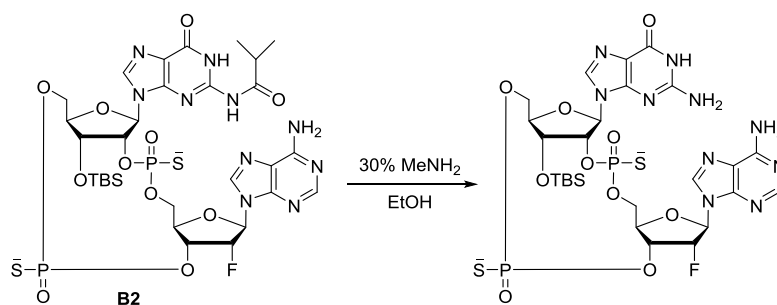
0-15 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, одержуючи продукти: суміш діастереомерів A1 (елюйованих сумішшю 5,5 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); суміш діастереомерів A2 (елюйованих сумішшю 9,8 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>); (2R, 3R, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)-(2-ціаноетокси)фосфоротіол)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (елюйований сумішшю 12,6 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). Суміш A1: PX-МС (ES, m/z): 1050,30 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 66,34 (с), 64,63 (с). Суміш A2: PX-МС (ES, m/z): 1050,30 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 65,94, 64,17, 62,55, 61,28.

Етап 9: діастереомери (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (B1) і (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (B2)



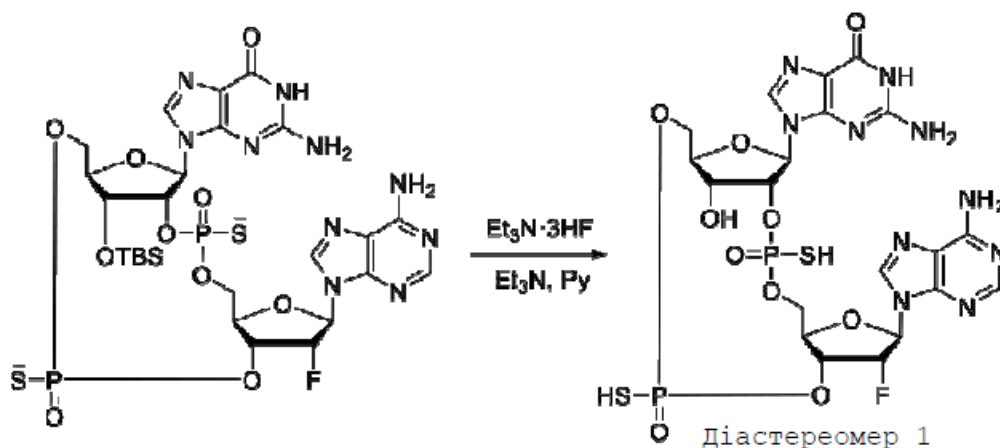
До перемішуваної суспензії неочищеного продукту A1 (95 мг, ~0,09 ммол) з попереднього етапу в MeCN (1 мл) при RT в атмосфері Ar додавали трет-бутиламін (1,5 мл). Через 30 хв. леткі компоненти видаляли під вакуумом. Осад очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH130 Prep C18) елююванням сумішшю 25-45 % MeCN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ) протягом 8 хв. з одержанням сполуки B2 у вигляді одного діастереомеру (T<sub>R</sub>=5,97 хв.). PX-МС (ES, m/z): 891,4 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,44 (с, 1H), 8,22 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 6,37 (д, J=14,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J=8,0 Гц, 1H), 5,65-5,54 (м, 1H), 5,26-5,10 (м, 2H), 4,57-4,41 (м, 4H), 4,24 (с, 1H), 4,01 (д, J=11,5 Гц, 1H), 3,89 (д, J=11,8 Гц, 1H), 2,75-2,63 (м, 1H), 1,04-0,91 (м, 15H), 0,28-0,24 (м, 6H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 57,10 (с), 53,1 (с).

Етап 10: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтороктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид



До перемішуваного розчину сполуки B2 (13 мг, 0,013 ммол) з попереднього етапу додавали розчин MeNH<sub>2</sub> в EtOH (0,6 мл, 30 % по вазі). Суміш перемішували при RT протягом 12 годин. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, і осад, що містить сполуку продукту, використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-МС (ES, m/z): 823,15 [M+H]<sup>+</sup>.

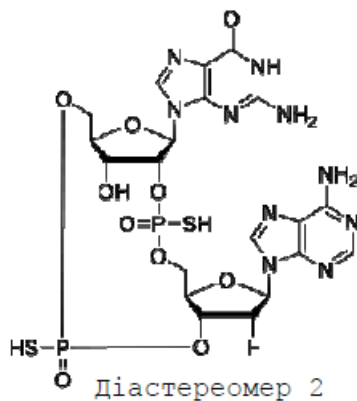
Етап 11: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)



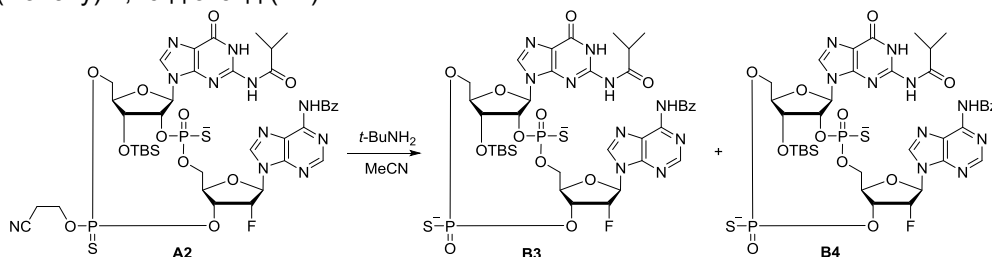
Неочищений продукт з етапу 10 (25 мг) випарювали спільно із сумішшю піридин/ $\text{Et}_3\text{N}$  (об./об., 3/1, три рази, кожного разу по 1 мл) і потім розчиняли в піридині (0,15 мл). Суміш заповнювали  $\text{Ag}$  і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,20 мл) і додавали триетиламіну тригідрофторид (56,4 мг, 0,350 ммол).

Одержаний розчин нагрівали при 50 °C протягом 6 годин. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-МС. Після закінчення реакції суміш концентрували під вакуумом і потім випарювали разом з MeCN (три рази, кожного разу по 1 мл). Осад очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge ВЕН130 Prep С18) елюванням сумішшю 0-22 % MeCN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 мМ) протягом 15 хв. з одержанням сполуки продукту ( $T_R=8,3$  хв.). PX-МС (ES, m/z): 708,95  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,18 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 7,77 (с, 1H), 6,37 (д,  $J=14,3$  Гц, 1H), 5,86 (д,  $J=8,4$  Гц, 1H), 5,61-5,54 (м, 1,5H), 5,43 (с, 0,5H), 5,27-5,12 (м, 2H), 4,59 (д,  $J=3,6$  Гц, 1H), 4,47 (т,  $J=12,9$  Гц, 2H), 4,36 (д,  $J=4,8$  Гц, 1H), 4,04 (дд,  $J=23,2, 12,0$  Гц, 2H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  55,63 (с), 51,55 (с).

Приклад 82: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $\text{I}$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)



Етап 1: діастереомери (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $\text{I}$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (B3) і (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $\text{I}$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (B4)

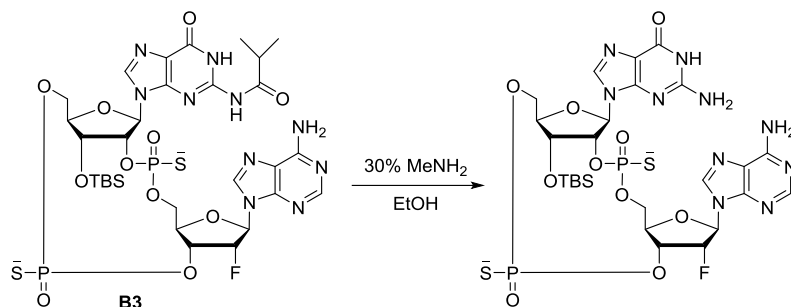


До перемішуваної суспензії неочищеної сполуки A2 (105 мг, ~0,1 ммол) із Прикладу 81, етап 8, в MeCN (1 мл) в атмосфері Ar додавали трет-бутиламін (1,5 мл), і суміш перемішували при RT протягом 30 хв. Леткі компоненти видаляли під вакуумом. Осад очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH130 Prep C18) елюванням сумішшю 25-40 % MeCN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (10 mM) протягом 10 хв. з одержанням двох діастереомерних сполук, В3 ( $T_R=6,12$  хв., 0,025 ммол) і В4 ( $T_R=7,45$  хв., 0,021 ммол).

Сполука В3: PX-МС (ES, m/z): 995,3 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,82 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,20-8,13 (м, 2H), 7,66-7,54 (м, 3H), 6,47 (д, J=14,0 Гц, 1H), 6,09 (д, J=8,4 Гц, 1H), 5,96-5,95 (м, 0,5H), 5,81-5,78 (м, 0,5H), 5,52-5,36 (м, 2H), 4,64-4,56 (м, 2H), 4,48-4,43 (м, 1H), 4,37-4,30 (м, 1H), 4,25-4,22 (м, 1H), 4,17-4,10 (м, 1H), 3,98 (д, J=11,7 Гц, 1H), 2,65 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,12 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,98-0,95 (м, 12H), 0,22 (д, J=8,0 Гц, 6H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 56,96 (с), 55,90 (с).

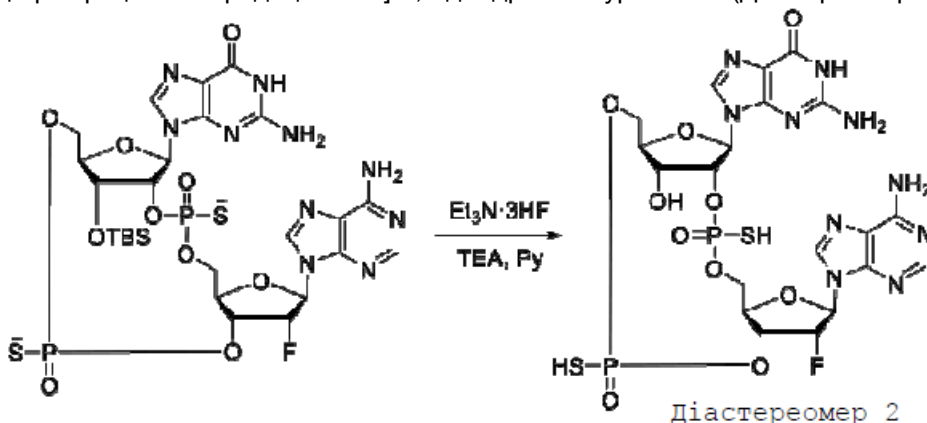
Сполука В4: PX-МС (ES, m/z): 995,4 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,97 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,24-8,22 (м, 3H), 7,59 (ддд, J=14,5, 7,9, 6,2 Гц, 3H), 6,46 (д, J=13,0 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,3 Гц, 1H), 5,67-5,57 (м, 1H), 5,45-5,33 (м, 2H), 4,56 (дд, J=13,5, 4,9 Гц, 2H), 4,47-4,38 (м, 2H), 4,25 (т, J=3,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=11,3 Гц, 1H), 3,94 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,75 (п, J=6,8 Гц, 1H), 1,04 (д, J=6,8 Гц, 3H), 0,95 (с, 12H), 0,23 (д, J=5,2 Гц, 6H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 56,81 (с), 54,76 (с).

Етап 2: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтороктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид



Сполуку В3 з етапу 1 (25 мг, 0,025 ммол) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (1 мл, 30 % по вазі), і суміш перемішували при RT протягом 12 годин. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-МС. Після закінчення реакції леткі компоненти видаляли під вакуумом, і осад, що містить неочищений продукт, використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-МС (ES, m/z): 823,25 [M+H]<sup>+</sup>.

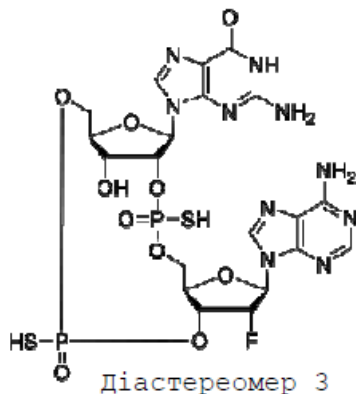
Етап 3: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)



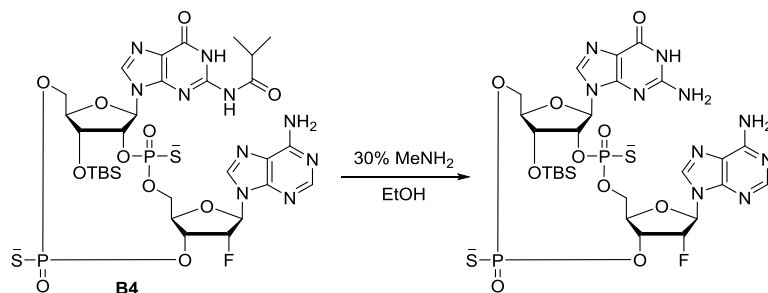
Неочищений продукт з етапу 2 (35 мг) випарювали спільно із сумішшю піридин/Et<sub>3</sub>N (об./об., 3/1, 3 рази, кожний по 1 мл) і потім розчиняли в піридині (0,4 мл). Суміш заповнювали Ar і Et<sub>3</sub>N (0,34 мл, 2,4 ммол) і додавали триетиламіну тригідрофторид (97 мг, 0,6 ммол). Одержаний розчин нагрівали при 50 °C протягом 6 годин. Потім суміш концентрували при зниженому тиску, а потім випарювали разом з MeCN (3×1 мл). Осад очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH130 Prep C18) елюванням сумішшю 0-10 % MeCN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 mM) протягом 14 хв. з одержанням сполуки продукту ( $T_R=9,2$  хв.). PX-МС (ES, m/z): 709,00

[M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMF-d<sub>7</sub>+D<sub>2</sub>O): δ 8,68 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 6,57 (д, J=14,8 Гц, 1H), 6,27-6,25 (м, 1,5H), 6,15-6,13 (м, 0,5H), 5,72-5,68 (м, 1H), 5,56-5,54 (м, 1H), 4,85-4,83 (м, 1H), 4,71-4,69 (м, 1H), 4,52-4,43 (м, 4H), 4,27-4,24 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, DMF-d<sub>7</sub>+D<sub>2</sub>O): δ 56,03 (с), 53,37 (с). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, DMF-d<sub>7</sub>+D<sub>2</sub>O): δ -205,44 (с).

- 5 Приклад 83: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)

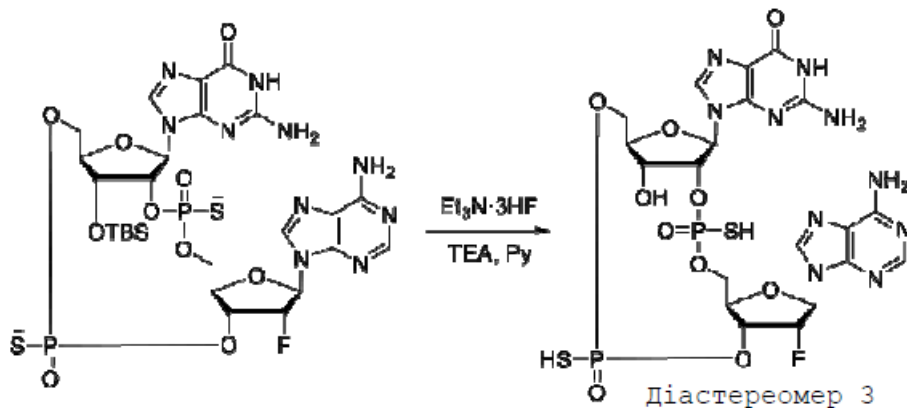


- 10 Етап 1: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтороктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид



- 15 Сполуку B4 ((5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-15-фтороктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (21 мг, 0,021 ммол) із Прикладу 82, етап 1, розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (1 мл, 30 % по вазі), і суміш перемішували при RT протягом 12 годин. За ходом реакції стежили за результатами TLC/PX-МС. Після завершення реакції легкі компоненти видаляли під вакуумом, і продукт використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-МС (ES, m/z): 823,25 [M+H]<sup>+</sup>.

- 20 Етап 2: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-*l*][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)



Неочищений продукт з етапу 1 (31 мг) випарювали спільно із сумішшю піридин/ $\text{Et}_3\text{N}$  (об./об., 3/1,  $3 \times 1$  мл) і потім розчиняли в піридині (0,4 мл). Реакційну суміш заповнювали  $\text{Ag}$  і  $\text{Et}_3\text{N}$  (0,28 мл, 2,0 ммол) і додавали триетиламіну тригідрофторид (81 мг, 0,5 ммол). Одержаний розчин нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  протягом 6 годин. Суміш концентрували при зниженому тиску і потім випарювали разом з  $\text{MeCN}$  ( $3 \times 1$  мл). Осад очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH130 Prep C18) елюванням сумішшю 0-10 %  $\text{MeCN}$  у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 мМ) протягом 14 хв. з одержанням сполуки продукту ( $T_R=10,1$  хв.). РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 709,00  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMF-d}_7+\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,73 (с, 1H), 8,28-8,20 (м, 2H), 6,55 (д,  $J=14,8$  Гц, 1H), 6,25-5,85 (м, 3H), 5,62-5,56 (м, 1H), 4,76 (с, 1H), 4,62-4,60 (м, 2H), 4,49-4,41 (м, 3H), 4,18-4,15 (м, 1H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{DMF-d}_7+\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  56,09 (с), 54,75 (с).  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{DMF-d}_7+\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  -203,33 (с).

Приклади 84-116, показані в наведеній нижче таблиці 5, одержували згідно із процедурами, аналогічними тим, які описані вище в Прикладах 77-83, з використанням відповідних мономерів, описаних в Одержаннях або придбаних з комерційних джерел, на етапі реакції комбінації.

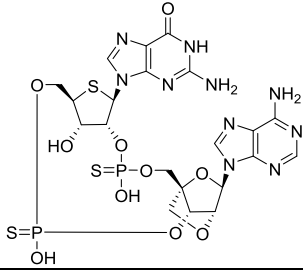
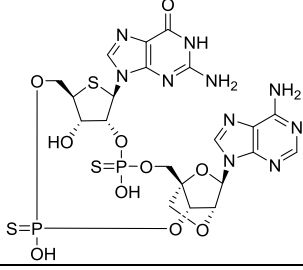
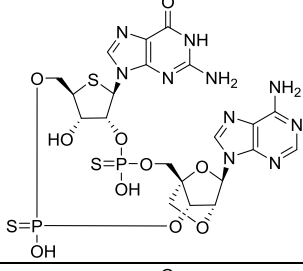
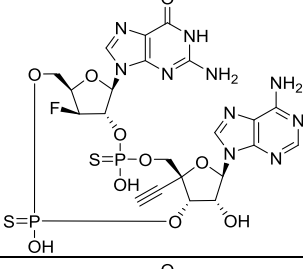
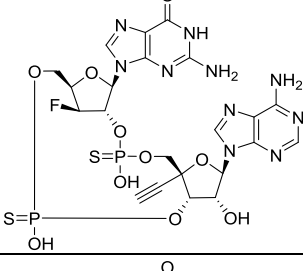
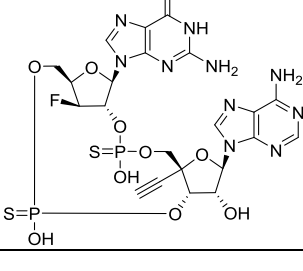
Таблиця 5

Приклад	Структура	Назва	Маса $[\text{M}+\text{H}]^+$
84		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	691 $[\text{M}+\text{H}]^+$
85		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	691 $[\text{M}+\text{H}]^+$
86		2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	689
87		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	689

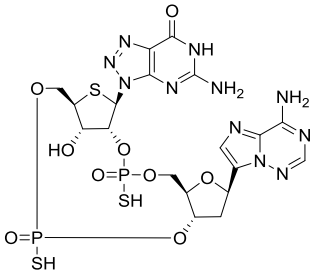
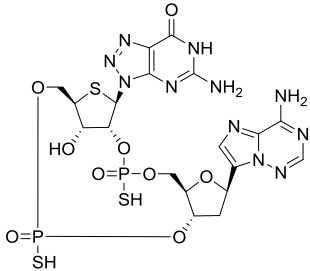
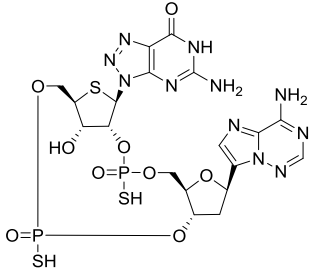
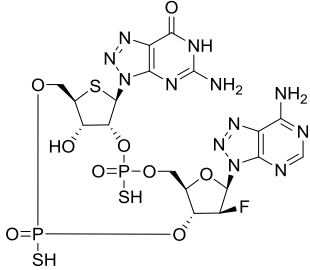
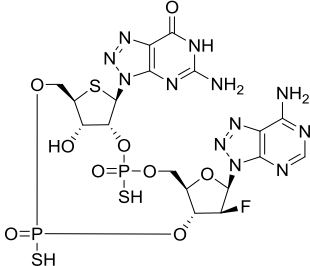


Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
88		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуρο[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	689
89		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуρο[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	707
90		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	707
91		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	707
92		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	707
93		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	717

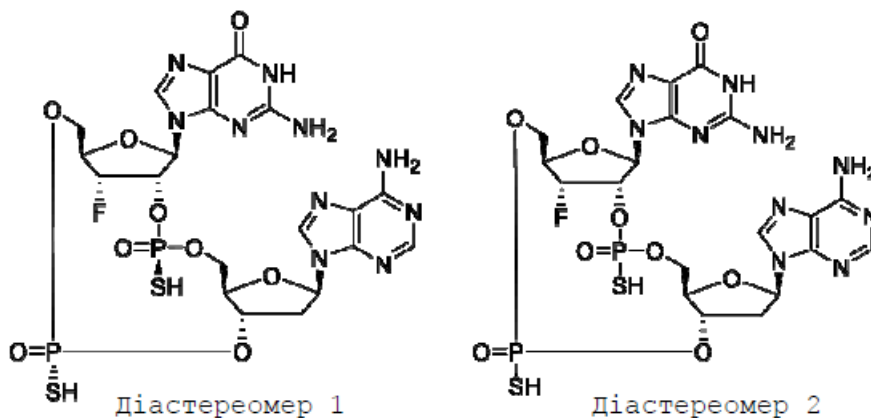
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
94		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксिमетано)-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	717
95		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксिमетано)-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	719 [M+H] <sup>+</sup>
96		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	723
97		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	723
98		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	723
99		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	723

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
100		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	733
101		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	733
102		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	733
103		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	731
104		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	731
105		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10,15-тригідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	731

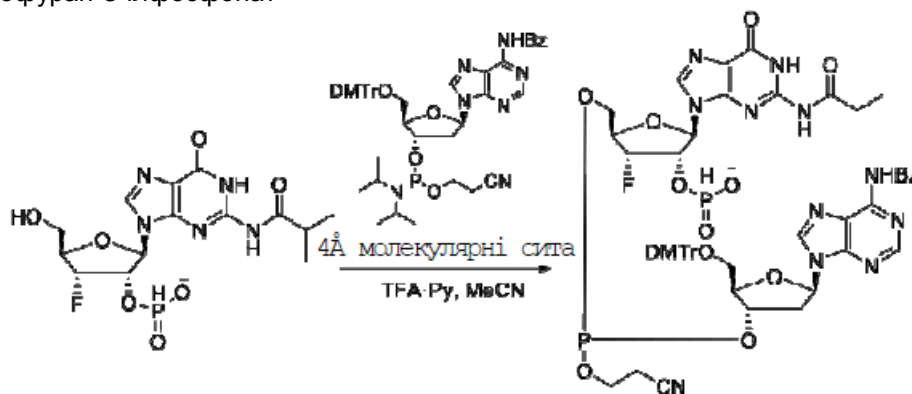
Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
106		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-12а-етиніл-16-фтор-2,10,15-тригідроксидисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 1)	731
107		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-12а-етиніл-16-фтор-2,10,15-тригідроксидисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 2)	731
108		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-16-гідроксидисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	706
109		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-16-гідроксидисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	706
110		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-16-гідроксидисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	706
111		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-16-гідроксидисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	706

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
112		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	706
113		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	706
114		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 4)	706
115		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	725
116		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	725

Приклади 117 і 118: 2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1) і 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)

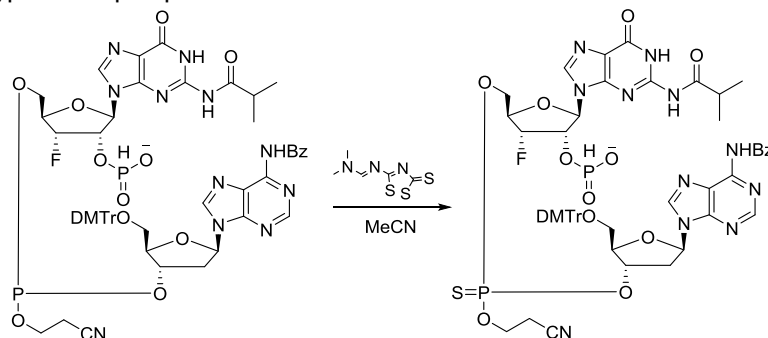


Етап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



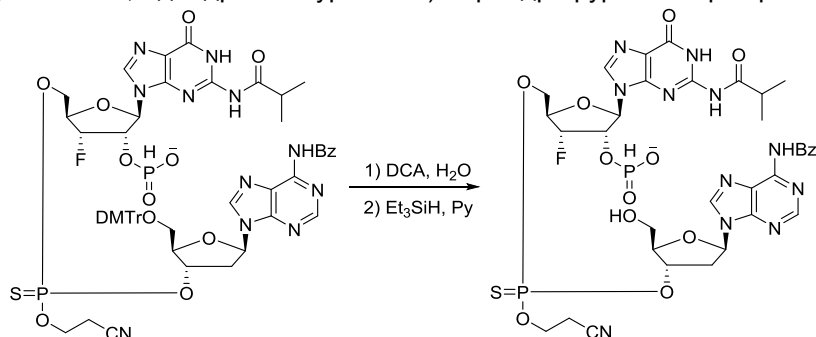
((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (1058 мг, 1,234 ммол) випарювали разом із сухим ACN (3×5 мл), знову розчиняли в ACN (10 мл) в атмосфері Ar і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (200 мг). (2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (430 мг, 1,03 ммол) і піридинію 2,2,2-трифторацетат (298 мг, 1,54 ммол) випарювали разом з ACN (3×5 мл) і потім знову розчиняли в ACN (10 мл) і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (200 мг). Через 30 хв. цю суміш додавали в попередньо приготовлену суміш, що містить ((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит. Суміш перемішували при rt протягом 30 хв. Реакційну суміш використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1173,8 [M-H].

Етап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



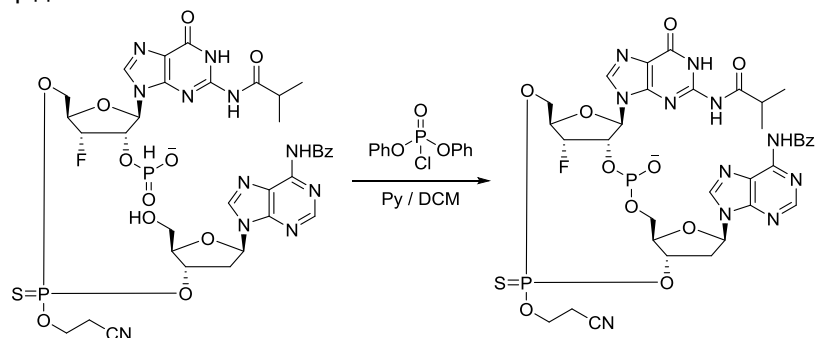
У реакційну суміш з етапу 1 додавали однією порцією (Е)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3Н-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідамід (DDTT, 0,232 г, 1,13 ммол). Суміш перемішували при rt протягом 1 години. Суміш концентрували з одержанням неочищеного зразка, що містить продукт, який використовували на наступному етапі реакцій без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 1205,8 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 3: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9Н-пурин-9-іл)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



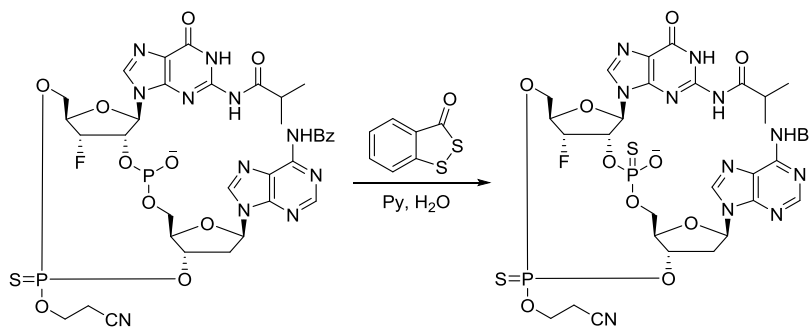
До розчину цього неочищеного зразка з етапу 2 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 мл) додавали воду (0,2 мл, 10 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6M, 15 мл, 9 ммол). Через 30 хв. додавали триетилсилан (28 мл) і перемішували протягом 1,5 години. Потім додавали піридин (1,4 мл). Суміш концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-43 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (5 мМ) з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 905,8 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,71-8,44 (м, 2H), 8,21-8,03 (м, 3H), 7,80 (д, J=10,4 Гц, 0,5H), 7,66-7,61 (м, 1H), 7,54 (т, J=7,6 Гц, 2H), 6,61-6,42 (м, 1H), 6,14 (дд, J=13,2, 6,0 Гц, 1H), 5,68 (д, J=9,9 Гц, 0,5H), 5,60-5,19 (м, 3H), 4,69-4,36 (м, 3H), 4,36-4,17 (м, 3H), 3,92-3,64 (м, 2H), 3,13-2,55 (м, 5H), 1,19 (дд, J=6,9, 2,1 Гц, 6H). <sup>19</sup>F-ЯМР (282 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ -202,55, -202,75 (д, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 66,91, 66,69 (2с, 1P); 2,66, 2,60 (2с, 1P).

Етап 4: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9Н-пурин-9-іл}октагідро-12Н-5,8-метанофуор[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2-сульфід



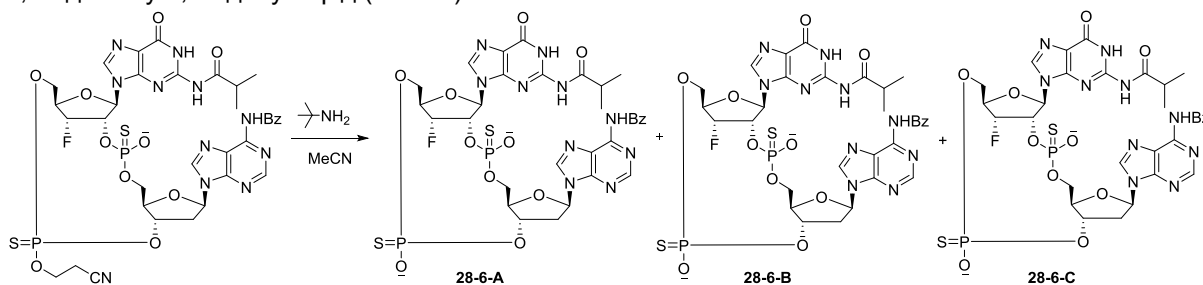
Дифенілфосфорохлоридат (2375 мг, 8,84 ммол) додавали в піридин (45 мл) при -30 °С. У цей розчин при -30 °С по краплях додавали (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(6-бензамідо-9Н-пурин-9-іл)-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (400 мг, 0,44 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (45 мл) протягом 20 хв. Одержану суміш перемішували при -30 °С протягом 40 хв. Реакційну суміш використовували на наступному етапі реакцій відразу без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 887,8 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9Н-пурин-9-іл}октагідро-12Н-5,8-метанофуор[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2,10-дисульфід



У суміш з етапу 4 при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$  додавали 3Н-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (112 мг, 0,663 ммол) і воду (279 мкл, 15,5 ммол). Після перемішування при  $rt$  протягом 1 години суміш виливали в розчин  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  (280 мг) у воді (10 мл) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішували при  $rt$  протягом 5 хв., і потім суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-28 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 мМ) з одержанням продукту. PX-МС (ES,  $m/z$ ): 919,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^{19}\text{F}$ -ЯМР (376 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  -198,51, -198,98, -200,16 (3с, 1F).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  65,90, 65,09, 63,64, 62,95, 57,26, 56,50 (6с, 2P).

Етап 6: діастереомери (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-A), (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-B) і (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-C)



До розчину (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2-(2-ціаноексо)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2,10-дисульфиду (265 мг, 0,288 ммол) в ACN (5 мл) при  $rt$  додавали трет-бутиламін (5 мл, 0,29 ммол). Реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Потім леткі компоненти видаляли при зниженому тиску. Осад очищали препаративною ВЕРХ (колонка Т3 Рреп,  $19 \times 250$  мм) елюванням сумішшю 5-20 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 мМ) протягом 21 хв.

Перші фракції ( $T_R=8,95$  хв.) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-A). PX-МС (ES,  $m/z$ ): 866,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,74 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,07 (д,  $J=7,5$  Гц, 1H), 7,65 (д,  $J=7,7$  Гц, 1H), 7,57 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 6,60-6,34 (м, 1H), 5,94 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,91-5,66 (м, 1H), 5,46-5,16 (м, 2H), 4,50 (д,  $J=27,0$  Гц, 1H), 4,27 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,16 (т,  $J=10,1$  Гц, 1H), 3,98 (кв,  $J=11,0$  Гц, 1H), 3,86 (д,  $J=11,9$  Гц, 1H), 3,72-3,69 (м, 1H), 3,10-3,06 (м, 1H), 3,00-2,82 (м, 1H), 2,74-2,70 (м, 1H), 1,06 (дд,  $J=27,2$ , 6,8 Гц, 6H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  53,92 (с, 1P), 52,99 (с, 1P).

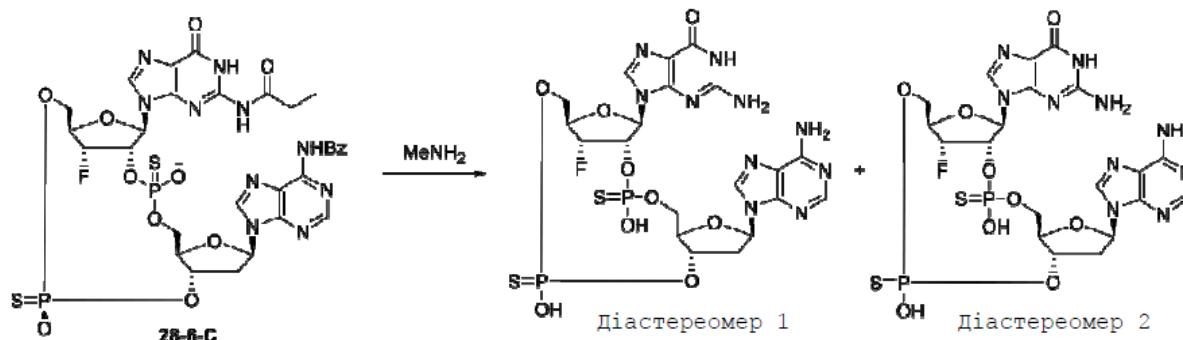
Другі фракції ( $T_R=10,00$  хв.) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- $I$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-B). PX-МС (ES,  $m/z$ ): 866,7  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



Треті фракції ( $T_R=11,27-12,16$  хв.) давали (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)-аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)-аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-

I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-C), суміш двох діастереомерів, яку використовували на наступному етапі. PX-MC (ES, m/z): 866,7 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,77 (с, 1H), 8,74 (с, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,12-8,02 (м, 2H), 7,66-7,64 (м, 1H), 7,56 (т, J=7,5 Гц, 2H), 6,47-6,44 (м, 1H), 5,99 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,55-5,33 (м, 2H), 5,22 (д, J=11,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J=25,7 Гц, 1H), 4,43-4,40 (м, 1H), 4,03-3,98 (м, 2H), 3,84 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,75-3,72 (м, 1H), 3,18-3,15 (м, 1H), 2,82-2,73 (м, 2H), 1,13 (дд, J=6,9, 2,5 Гц, 6H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, DMSO): δ 53,42 (с, 1P), 52,16 (с, 1P).

Етап 7: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1 і 2)

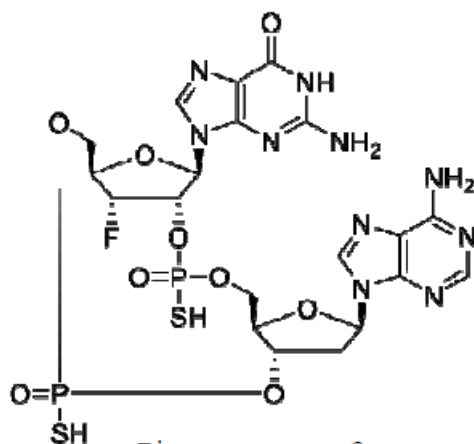


(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-C) (180 мг, 0,208 ммол) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (30 %, 5,0 мл, 42 ммол), і одержаний розчин перемішували при rt протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного зразка, який очищали препаративною ВЕРХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) елюванням сумішшю 5-19,5 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (50 мМ) протягом 19 хв. з одержанням, після концентрування:

Приклад 117 ( $T_R=14,82$  хв.): 2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1). PX-MC (ES, m/z): 690,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,14 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 6,37 (т, J=5,5 Гц, 1H), 5,99 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,54 (д, J=3,3 Гц, 0,5H), 5,48-5,30 (м, 1,5H), 5,12 (дд, J=10,2, 5,5 Гц, 1H), 4,66 (д, J=34,1 Гц, 1H), 4,36 (с, 1H), 4,24-4,01 (м, 4H), 3,04 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (дт, J=13,5, 6,4 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -198,66 (с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 53,97 (с, 1P), 53,46 (с, 1P).

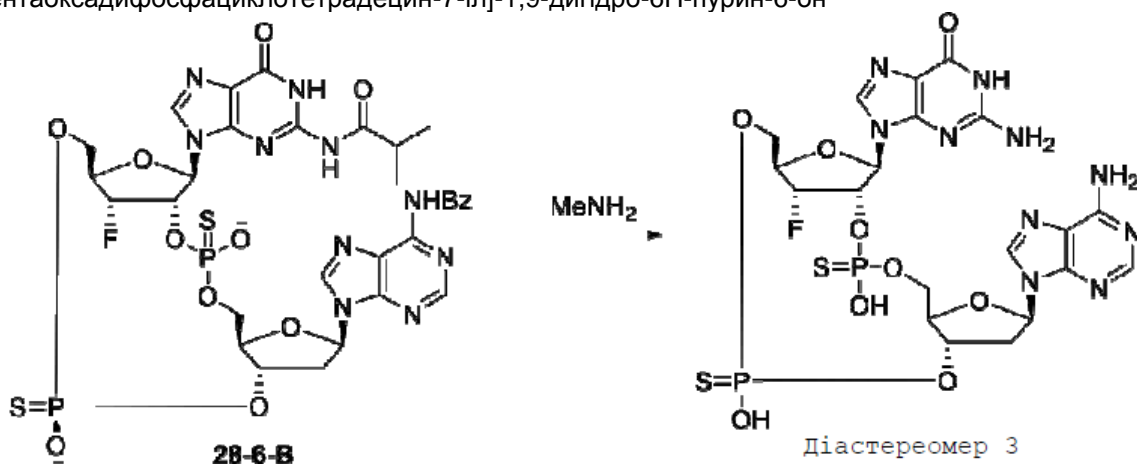
Приклад 118 ( $T_R=15,93$  хв.): 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2). PX-MC (ES, m/z): 690,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,16 (с, 1H), 8,11 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 6,34 (дд, J=6,5, 3,0 Гц, 1H), 5,95 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,69-5,53 (м, 1H), 5,47 (д, J=3,4 Гц, 0,5H), 5,33 (д, J=3,4 Гц, 0,5H), 5,23 (р, J=7,3 Гц, 1H), 4,64 (д, J=26,7 Гц, 1H), 4,35 (ддд, J=10,6, 6,9, 3,2 Гц, 1H), 4,31-4,17 (м, 2H), 4,05-3,95 (м, 2H), 2,94-2,85 (м, 1H), 2,74 (дт, J=14,0, 7,2 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -198,74 (с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 55,05 (с, 1P), 52,87 (с, 1P).

Приклад 119: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)



Діастереомер 3

Етап 1: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Діастереомер 3

5

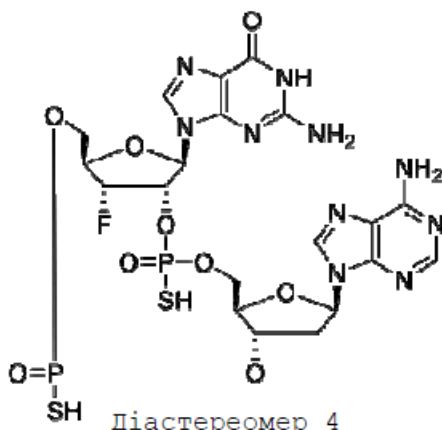
(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-B) (45 мг, 0,053 ммол) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (30 %, 1,5 мл, 11 ммол), і одержаний розчин перемішували при rt протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, і осад очищали препаративною ВЕРХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) елюванням сумішшю 18-19,5 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (50 мМ) протягом 16 хв. з одержанням продукту (T<sub>R</sub>=11,22 хв.). РХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,32 (с, 1H), 8,15 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 6,41 (т, J=5,7 Гц, 1H), 6,00 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,56 (дт, J=22,9, 10,4 Гц, 1H), 5,40-5,30 (м, 1,5H), 5,19 (д, J=3,6 Гц, 0,5H), 4,64 (д, J=28,3 Гц, 1H), 4,40-4,27 (м, 2H), 4,27-4,17 (м, 1H), 4,02 (д, J=11,9 Гц, 1H), 3,95-3,85 (м, 1H), 2,92 (дт, J=14,1, 5,6 Гц, 1H), 2,79 (тд, J=13,8, 13,1, 6,1 Гц, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -198,02 (с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 57,89 (с, 1P), 55,05 (с, 1P).

10

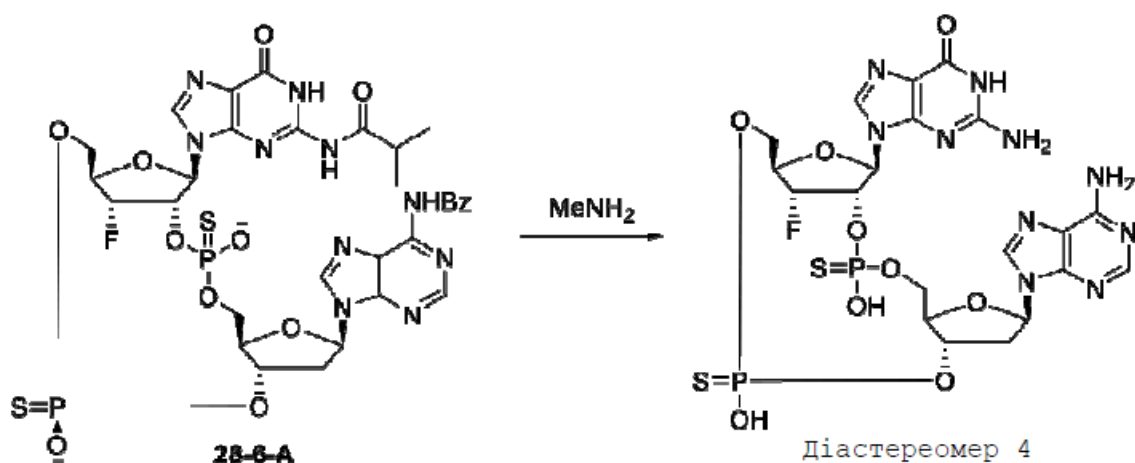
15

Приклад 120: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)

20



Етап 1: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он



5

(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурін-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурін-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-2,10-діолату 2,10-дисульфід (28-6-A) (45 мг, 0,053 ммол) розчиняли в розчині MeNH<sub>2</sub> в EtOH (30 %, 1,5 мл, 11 ммол), і одержану суміш перемішували при rt протягом 1 години. Леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, і осад очищали препаративною ВЕРХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×50 мм) елюванням сумішшю 4-11 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (50 мМ) протягом 17 хв. з одержанням продукту (T<sub>R</sub>=11,72 хв.). РХ-МС (ES, m/z): 690,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,33 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,16 (с, 1H), 6,41 (т, J=6,5 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,49-5,32 (м, 1,5H), 5,23 (д, J=3,5 Гц, 0,5H), 4,79-4,73 (м, 1H), 4,69-4,59 (м, 1H), 4,40-4,32 (м, 1H), 4,23 (кв, J=8,9, 7,5 Гц, 2H), 4,07 (д, J=11,8 Гц, 1H), 3,94-3,84 (м, 1H), 3,00 (дт, J=12,7, 6,2 Гц, 1H), 2,94-2,84 (м, 1H). <sup>19</sup>F-ЯМР (376 МГц, D<sub>2</sub>O): δ -197,92 (с, 1F). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 59,46 (с, 1P), 54,42 (с, 1P).

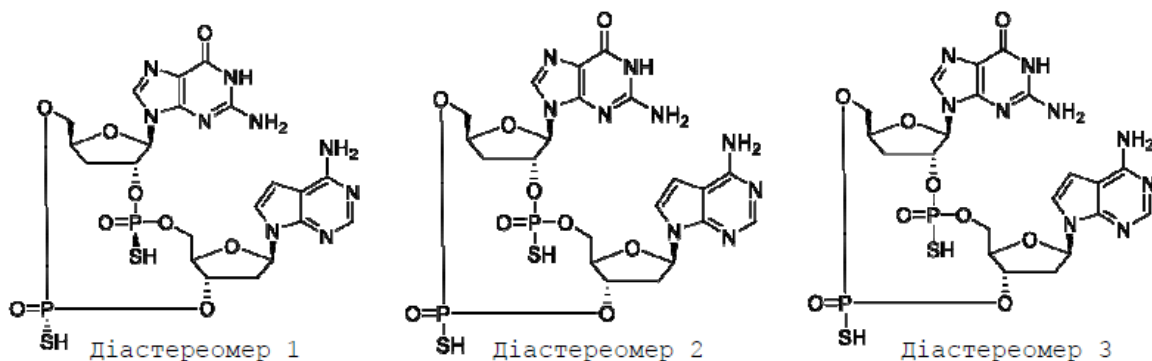
10

15

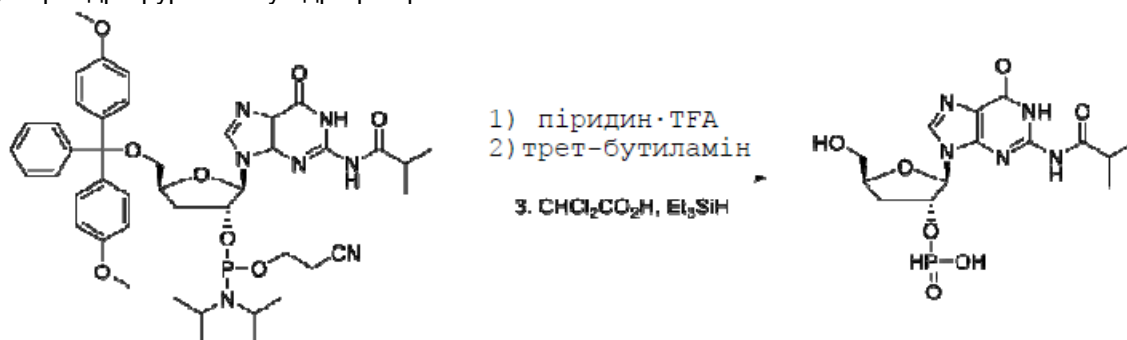
20

25

Приклади 121, 122, 123: 2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 1) і 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомери 2 і 3)

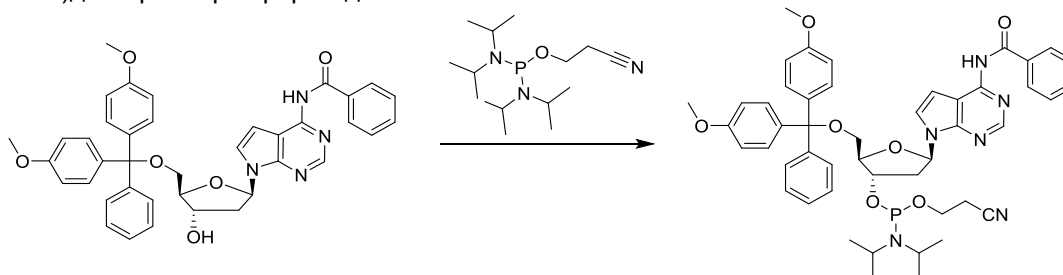


Етап 1: (2R, 3R, 5S)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат



У колбу додавали (2R, 3R, 5S)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (4 г, 4,76 ммол), MeCN (23,65 мл) і воду (0,158 мл). Потім додавали піридину трифторацетат (1,104 г, 5,71 ммол), і суміш перемішували протягом 1 години при rt, після чого додавали трет-бутиламін (20,02 мл, 190 ммол). Після перемішування при rt суміш концентрували при зниженому тиску. Одержану суміш розчиняли в DCM (39,9 мл), і потім додавали воду (0,798 мл), з наступним додаванням дихлороцтової кислоти (2,75 мл, 33,3 ммол). Розчин перемішували протягом 20 хв. при rt, і потім додавали триетилсилан (133 мл, 833 ммол), і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин при rt. Після охолодження до 0 °C додавали піридин, і суміш концентрували при зниженому тиску. Одержаний зразок розділяли між гексанами (100 мл) і водою (20 мл). Шари розділяли, і водну фазу очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою, використовуючи градієнтну систему розчинів 0-35 % MeCN в 0,04 % водн. бікарбонату амонію. Фракції, що містять продукт, збирали і ліофілізували з одержанням (2R, 3R, 5S)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонату. PX-MC (ES, m/z): 400 [M-H]<sup>-</sup>.

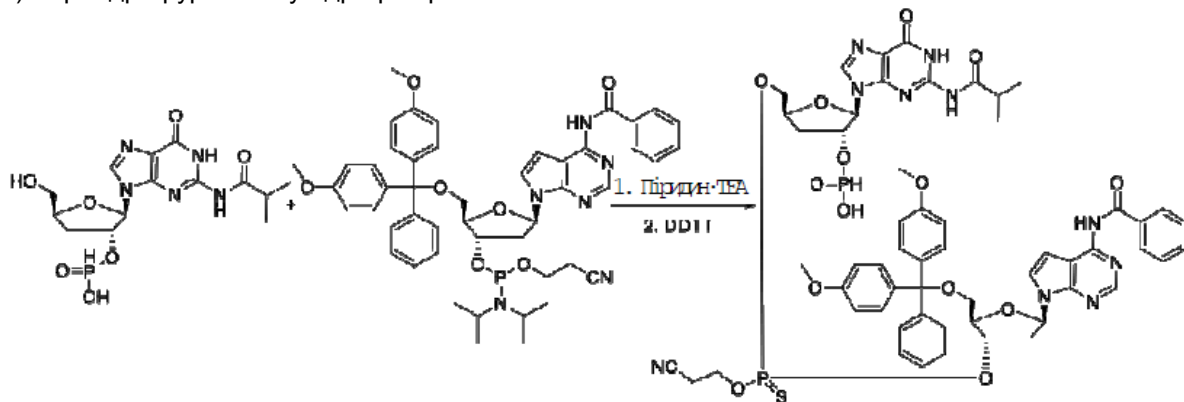
Етап 2: (2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамід-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит



У колбу додавали N-(7-((2R, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (4 г, 6,09 ммол), DCM (71,7 мл) і 4,5-диціанімідазол (2,158 г, 18,27 ммол), і розчин охолоджували до 0 °C. Додавали 2-ціаноетил-N, N,N',N'-тетраізопропілфосфородіамідит (6,77 мл, 21,32 ммол), і суміш перемішували протягом 15 хв. при 0 °C, після чого суміш концентрували при зниженому тиску і очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи градієнт 30-100 % EtOAc у гексанах, з одержанням (2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамід-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-

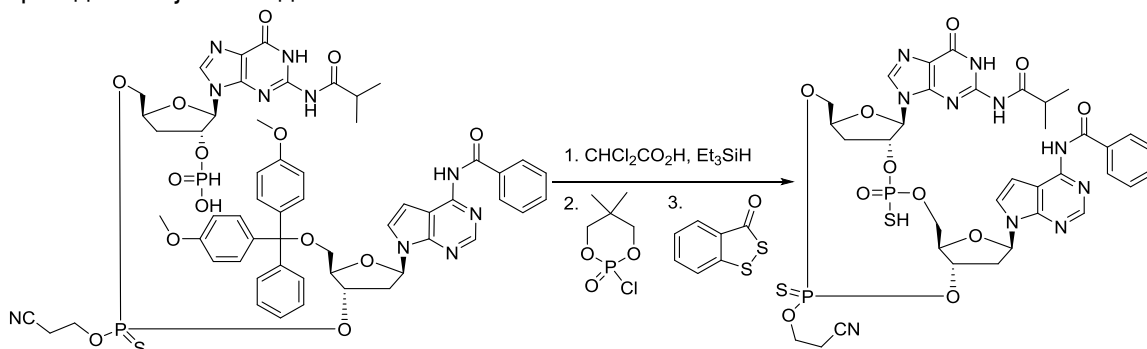
метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідиту. PX-MC (ES, m/z): 857 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 3: (2R, 3R, 5S)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат



У колбу, що містить (2R, 3R, 5S)-5-((гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат (1,62 г, 2,81 ммол), додавали піридину трифторацетат (0,543 г, 2,81 ммол), активовані 4Å сита і MeCN (10 мл), і суміш перемішували 20 хв. при rt. В окрему колбу, що містить (2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (2,408 г, 2,81 ммол), додавали MeCN (10 мл) і активовані 4Å сита, і суміш перемішували протягом 20 хв. при rt, після чого додавали розчин гідрофосфонату, і MeCN (2×4 мл) використовували до повного перетворення. Суміш перемішували протягом 1 години при rt, і потім додавали ((диметиламінометиліден)аміно)-3H-1,2,4-дитіазолін-3-тіон (0,634 г, 3,09 ммол). Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. при rt і потім концентрували при зниженому тиску. Очищення методом ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнтної системи розчинників 5-100 % MeCN в 0,04 % водного бікарбонату амонію дало (2R, 3R, 5S)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат. PX-MC (ES, m/z): 1187 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 4: N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-10-оксидо-10-сульфаніл-2-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуρο[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}бензамід

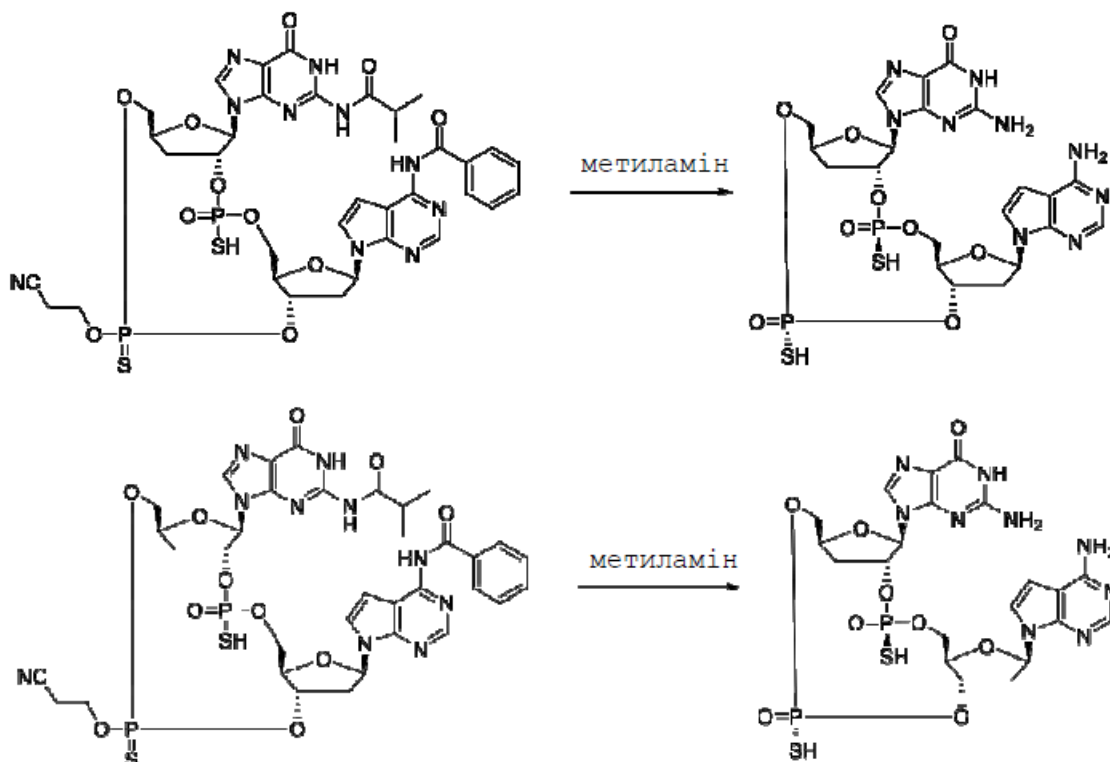


У колбу, що містить (2R, 3R, 5S)-5-((((((2R, 3S, 5R)-5-(4-бензамідо-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат (1,34 г, 1,127 ммол), додавали DCM (22,54 мл) і воду (0,203 мл, 11,27 ммол), а потім додавали дихлороцтову кислоту (1,116 мл, 13,52 ммол). Розчин перемішували протягом 20 хв. при rt, і потім додавали триетилсилан (28,1 мл, 176 ммол). Після перемішування протягом 3 годин при rt суміш концентрували при зниженому тиску. Додавали піридин (50 мл), а потім суміш концентрували при зниженому тиску. Цей процес повторювали 2×, а потім додавали піридин (37,6 мл) з наступним додаванням 2-хлор-5,5-диметил-1,3,2-



діоксафосфоринану 2-оксиду (0,624 г, 3,38 ммол). Одержану суміш перемішували протягом 1 години при rt, після чого додавали воду (610 мл, 33,8 ммол) з наступним додаванням 3Н-1,2-бензодитіол-3-ону (285 мг, 1,692 ммол). Одержану суміш перемішували протягом 30 хв. при rt і потім концентрували при зниженому тиску. Очищення методом ВЕРХ із використанням градієнтної системи розчинників MeCN в 100 мМ водного триетиламонію ацетату дало після ліофілізації 3 окремих діастереомери N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанойл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-10-оксидо-10-сульфаніл-2-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}бензаміду, усі з яких показали PX-МС (ES, m/z): 899 [M-H].

Етап 5: 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанилоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



У пробірку, що містить один діастереомер (найповільніша елюція) N-{7-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанойл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-10-оксидо-10-сульфаніл-2-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-іл]-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}бензаміду (122 мг, 0,135 ммол), додавали метиламін (33 % в EtOH) (2 мл, 16,07 ммол), і одержаний розчин перемішували протягом 4 годин при rt, після чого його концентрували при зниженому тиску. Очищення методом ВЕРХ з оберненою фазою з використанням градієнтної системи розчинників MeCN в 100 мМ водного триетиламонію ацетату дало речовину прикладу 121, 2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанилоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1). PX-МС (ES, m/z): 672 [M-H]. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,54 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,29 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,60-6,53 (м, 3H), 6,44 (т, J=6,9 Гц, 1H), 5,73 (д, J=2,7 Гц, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,80 (с, 1H), 4,38-4,27 (м, 2H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,90-3,82 (м, 1H), 3,64 (дт, J=16,1, 9,3 Гц, 1H), 2,69-2,63 (м, 1H), 2,63 (с, 12H), 2,60-2,54 (м, 3H), 2,22-2,13 (м, 1H), 1,01-0,94 (м, 18H).

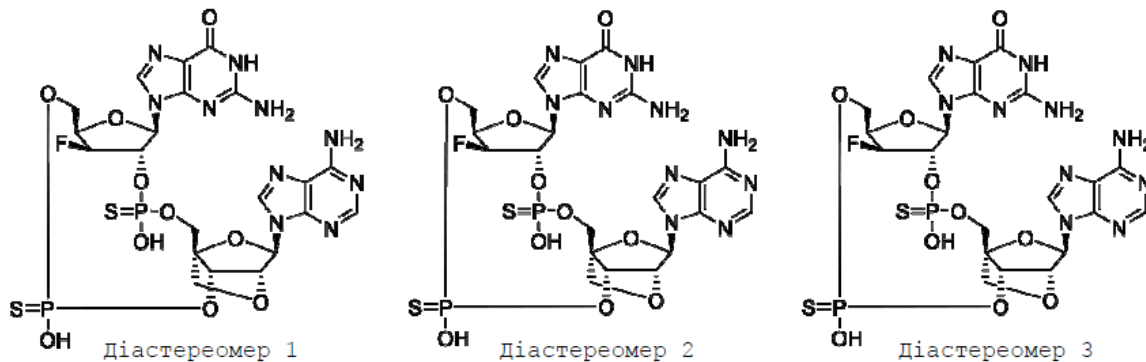
Інші діастереомери з етапу 4 обробляли аналогічним чином з одержанням двох додаткових діастереомерів 2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанилоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-ону:

Приклад 122 (Діастереомер 2): PX-МС (ES, m/z): 672 [M-H]. <sup>1</sup>H-ЯМР (600 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,57 (с, 1H), 9,55 (с, 2H), 8,10 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 7,42 (д, J=3,2 Гц, 1H), 6,66 (д,

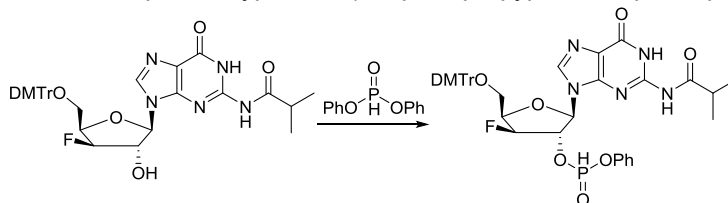
$J=3,4$  Гц, 1H), 6,51 (с, 2H), 6,49-6,44 (м, 1H), 5,73 (д,  $J=4,0$  Гц, 1H), 5,08-5,00 (м, 2H), 4,31-4,27 (м, 1H), 4,22 (т,  $J=11,3$  Гц, 1H), 4,07 (кв,  $J=10,6$  Гц, 1H), 4,00-3,95 (м, 1H), 3,76-3,71 (м, 1H), 3,65 (тд,  $J=11,6$ , 6,1 Гц, 1H), 3,02 (д,  $J=4,2$  Гц, 12H), 2,67-2,61 (м, 1H), 2,61-2,53 (м, 2H), 2,18 (дт,  $J=11,7$ , 5,3 Гц, 1H), 1,12 (т,  $J=7,3$  Гц, 18H).

5 Приклад 123 (Діастереомер 3): PX-MC (ES,  $m/z$ ): 672  $[M-H]^-$ .  $^1H$ -ЯМР (600 МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10,53 (с, 1H), 8,01 (с, 3H), 7,28 (д,  $J=3,4$  Гц, 1H), 6,97 (с, 2H), 6,56 (д,  $J=3,5$  Гц, 1H), 6,49 (с, 2H), 6,44 (дд,  $J=8,6$ , 5,8 Гц, 1H), 5,70 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 5,00-4,92 (м, 1H), 4,90-4,83 (м, 1H), 4,33-4,27 (м, 1H), 4,12-3,96 (м, 4H), 3,81 (кв,  $J=12,8$ , 11,6 Гц, 1H), 3,69 (дд,  $J=12,0$ , 6,0 Гц, 2H), 2,83-2,77 (м, 1H), 2,65 (д,  $J=37,6$  Гц, 12H), 2,23 (дт,  $J=12,8$ , 6,7 Гц, 1H), 1,03-0,92 (м, 18H).

10 Приклади 124, 125 і 126: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофура[3,2- $I'$ ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1-3)

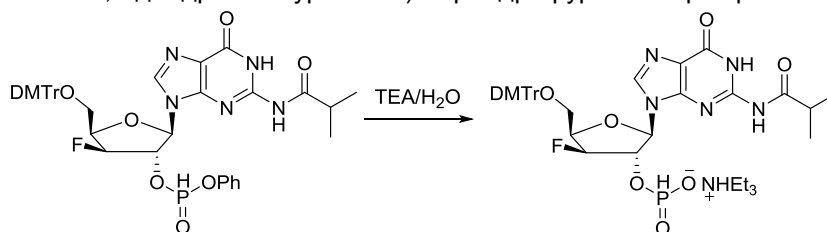


15 Етап 1: (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфенілфосфонат



20 До розчину N-(9-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (630 мг, 0,96 ммол) у піридині (5 мл) в атмосфері Ar додавали дифенілфосфонат (1,07 г, 4,56 ммол), і суміш перемішували при  $rt$  протягом 20 хв. Її використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 798,3  $[M+H]^+$ .

Етап 2: (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат

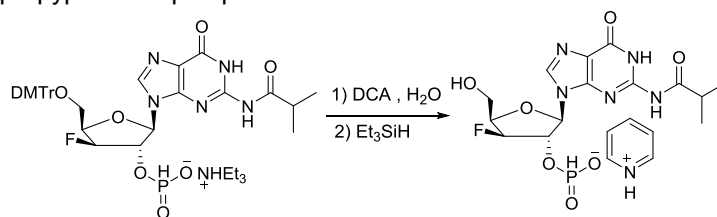


25 До реакційної суміші з етапу 1 при 0 °C додавали воду (1 мл), триетиламін (1 мл). Одержану суміш перемішували при  $rt$  протягом 20 хв. Потім її концентрували, і осад розділяли між  $CH_2Cl_2$  (50 мл) і водн.  $NaHCO_3$  (5 %, 20 мл). Органічний шар промивали водн.  $NaHCO_3$  (5 %, 20 мл), сушили ( $Na_2S_2O_4$ ), концентрували і очищали колонковою хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-7 %  $MeOH$  в  $CH_2Cl_2$  (1 %  $Et_3N$ ), з одержанням продукту. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 722,2  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  7,76 (с, 1H), 7,74 (с, 0,5H), 7,51 (д,  $J=1,5$  Гц, 1H), 7,48 (кв,  $J=2,4$ , 1,9 Гц, 1H), 7,41-7,34 (м, 4H), 7,34-7,27 (м, 2H), 7,26-7,21 (м, 1H), 6,92-6,85 (м, 4H), 6,22 (с, 1H), 6,15 (с, 0,5H), 5,37 (д,  $J=2,7$  Гц, 0,5H), 5,28-5,19 (м, 1,5H), 4,73-4,69 (м, 0,5H), 4,66-4,62 (м, 1H), 3,80 (с, 6H), 3,65-3,55 (м, 1H), 3,53-3,44 (м, 1H), 3,12 (кв,  $J=7,3$  Гц, 8H), 2,75 (п,  $J=6,8$  Гц, 1H), 1,33-1,22 (м, 18H).  $^{31}P$ -ЯМР (162 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  2,67 (с, 1P).

30

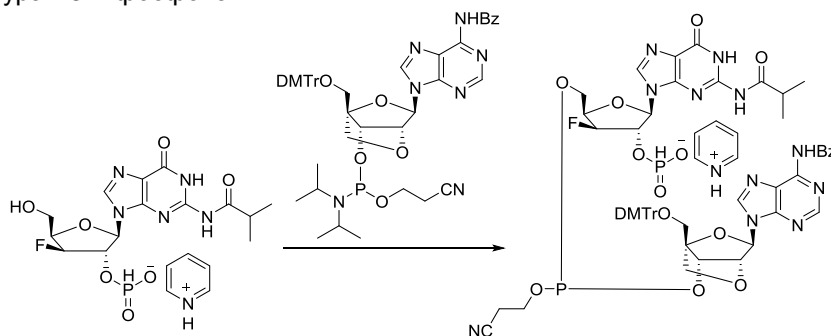
35

Етап 3: (2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



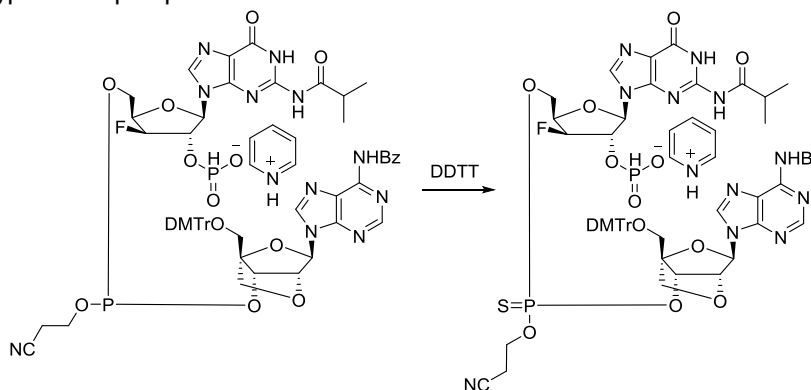
До перемішаного розчину (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (540 мг, 0,64 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 мл) при rт додавали воду (0,115 г, 6,4 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 %, 7 мл, 5,76 ммол). Суміш перемішували при rт протягом 15 хв., і потім додавали Et<sub>3</sub>SiH (15 мл). Через 40 хв. додавали піридин (0,90 мл), і суміш перемішували протягом 5 хв. Її концентрували, і осад використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 419,9 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)-окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



Неочищений продукт з етапу 3 випарювали разом з ACN (3×5 мл), знову розчиняли в ACN (3 мл) в атмосфері Ar і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (100 мг). (1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (684,84 мг, 0,774 ммол) випарювали разом з ACN (3×5 мл), знову розчиняли в ACN (3 мл) і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (100 мг). Через 30 хв. його додавали в попередньо приготовлену суміш, що містить піридин-1-ію (2R, 3S, 4S, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат. Одержану суміш перемішували при rт протягом 30 хв. Потім її використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1202,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 5: (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)-фосфоротіюл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат

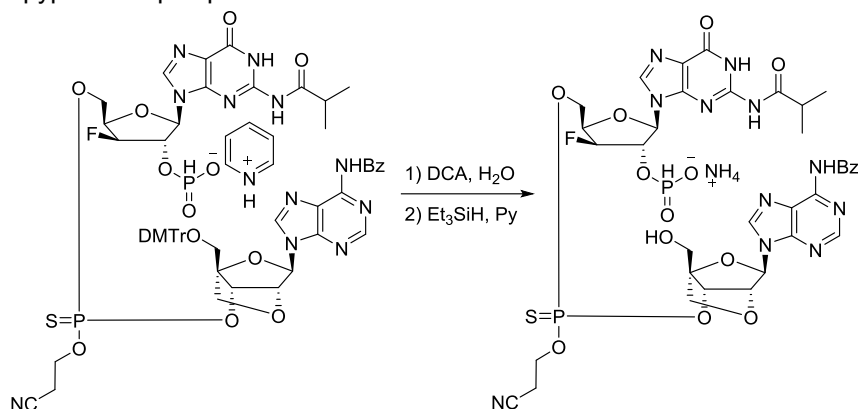


До суміші з етапу 4 додавали (E)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3H-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідамід (144,32 мг, 0,704 ммол), і суміш перемішували при rт протягом 30 хв. Потім її



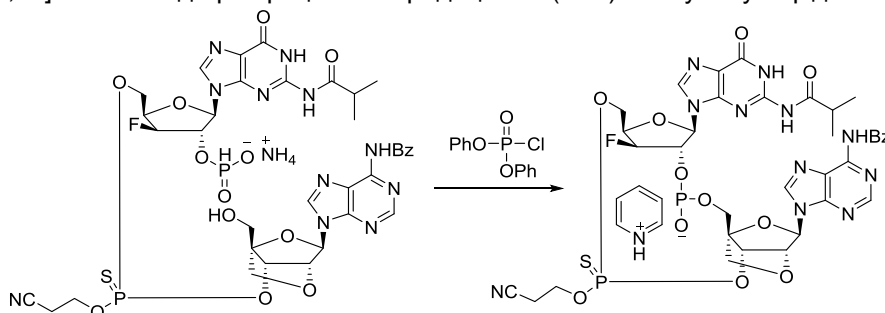
концентрували, і неочищений продукт використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 1234,3 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 6: (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((((((1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-(гідроксиметил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



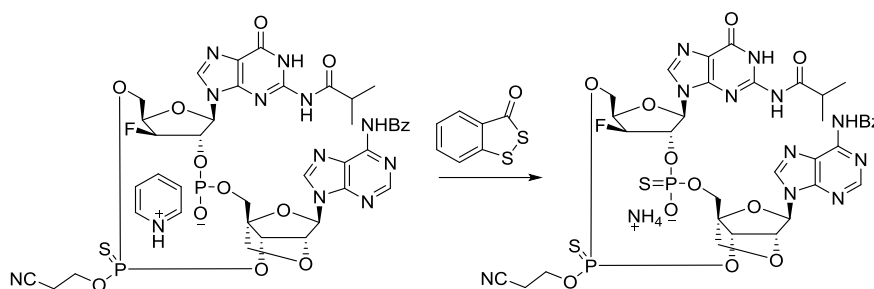
До розчину неочищеного продукту з етапу 5 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (7 мл) при rт додавали воду (120 мг, 6,4 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 %, 7 мл, 6 ммол). Через 5 хв. додавали триетилсилан (15 мл), і суміш перемішували ще протягом 2 годин. Потім додавали піридин (0,9 мл) і концентрували. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (C18) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0,04 %) з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 933,9 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,74-8,64 (м, 1H), 8,58-8,52 (м, 1H), 8,16-8,06 (м, 2H), 7,98-7,88 (м, 1H), 7,75 (д, J=4,6 Гц, 0,5H), 7,67 (т, J=7,3 Гц, 1H), 7,60-7,56 (м, 2H), 6,25-6,22 (м, 1H), 6,19-6,10 (м, 1H), 5,91 (с, 0,5H), 5,46-5,22 (м, 3H), 5,12 (д, J=12,4 Гц, 1H), 4,84-4,49 (м, 3H), 4,35 (тдд, J=13,2, 6,1, 3,0 Гц, 2H), 4,14 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,11-3,96 (м, 3H), 2,91 (дт, J=16,4, 6,0 Гц, 2H), 2,81-2,68 (м, 1H), 1,29-1,21 (м, 6H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 67,84, 66,33 (2с, 1P); 2,65, 2,52 (2с, 1P).

Етап 7: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксिमетано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2-сульфід



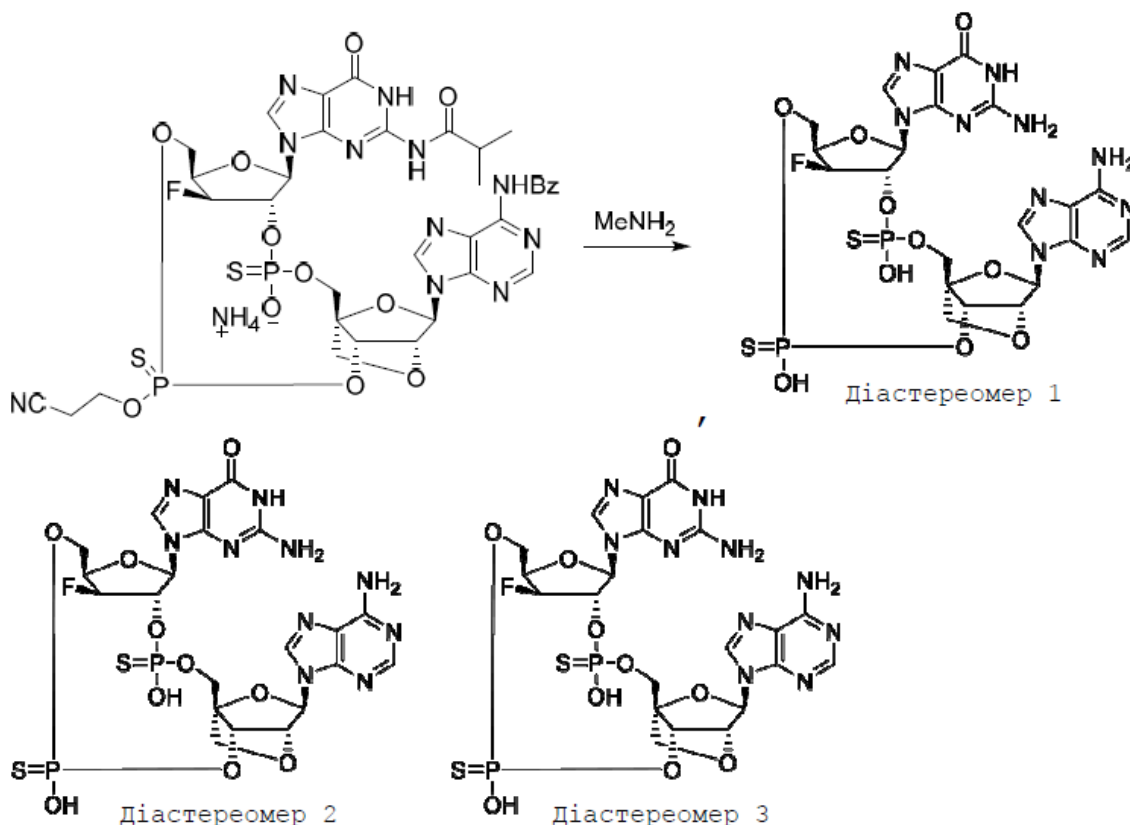
До піридину (30 мл) при -40 °С в атмосфері Ar додавали дифенілфосфорохлоридат (1783,7 мг, 6,64 ммол), а потім розчин (2R, 3S, 4S, 5R)-5-((((((1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-(гідроксиметил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (310 мг, 0,33 ммол, який випарювали разом з піридином 3×5 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (30 мл) протягом 20 хв. Одержану суміш перемішували при -40 °С протягом 20 хв. Цей розчин використовували на наступному етапі відразу, без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 916,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 8: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксिमетано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2,10-дисульфід



До розчину з етапу 7 при  $-40^{\circ}\text{C}$  додавали 3H-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (83,6 мг, 0,498 ммол) і воду (179 мг, 9,92 ммол). Суміш перемішували при  $rt$  протягом 40 хв. Потім її концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (0,04 %) з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 947,8  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,79-8,58 (м, 2H), 8,18-8,06 (м, 2H), 7,92 (д,  $J=13,5$  Гц, 1H), 7,69-7,66 (м, 1H), 7,63-7,54 (м, 2H), 6,40-6,14 (м, 2H), 6,03-5,56 (м, 1,5H), 5,39-5,10 (м, 2,5H), 4,93-4,85 (м, 2H), 4,84-4,43 (м, 3H), 4,43-3,98 (м, 3H), 2,95 (т,  $J=5,9$  Гц, 1H), 2,84-2,66 (м, 2H), 1,30-1,19 (м, 6H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  66,60-64,98 (м, 1P), 56,95-55,65 (м, 1P).

Етап 9: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомери 1-3)



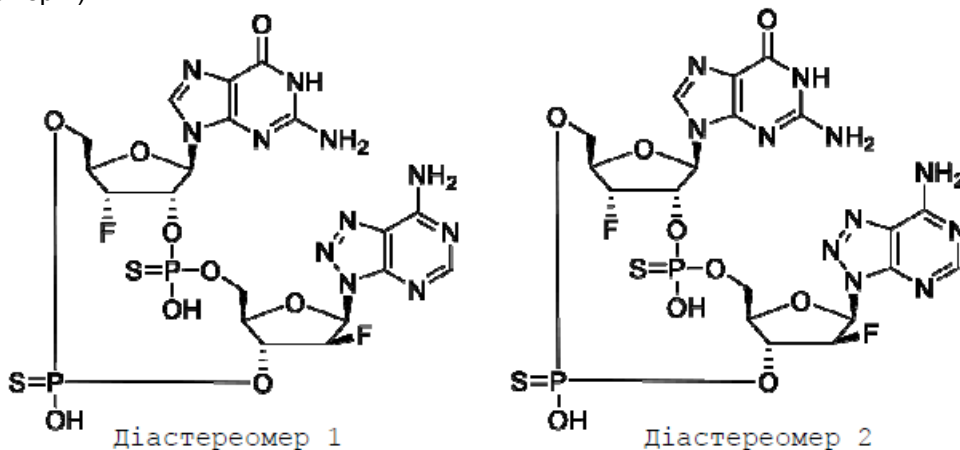
(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-2-(2-ціаноетокси)-18-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурін-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурін-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2,10-дисульфід (260 мг, 0,27 ммол) розчиняли в розчині  $\text{MeNH}_2$  в EtOH (30 %, 20 мл), і одержаний розчин перемішували при  $rt$  протягом 3 годин. Потім його концентрували, і осад очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Atlantis Prep RP C18 OBD, 19×250 мм) елюванням сумішшю 0-14 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 мМ) протягом 25 хв. з одержанням трьох діастереомерів 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-ону:

Приклад 124 ( $T_R=22,52$  хв.): PX-МС (ES,  $m/z$ ): 719,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O+DCI):  $\delta$  8,71 (с, 1H), 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 5,65 (с, 1H), 5,22-5,10 (м, 1H), 4,74-4,72 (м, 2H), 4,45 (д,  $J=4,1$  Гц, 1H), 4,21-4,11 (м, 1H), 4,05-3,94 (м, 2H), 3,83-3,56 (м, 2H), 3,46 (с, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O+DCI):  $\delta$  60,35 (с, 1P), 56,87 (с, 1P).

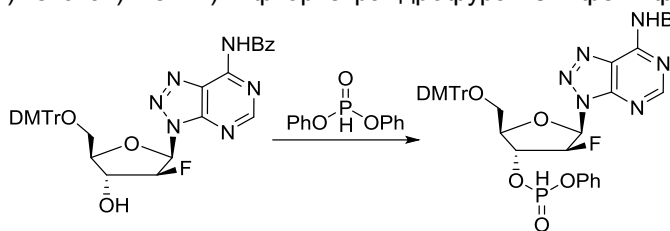
5 Приклад 125 ( $T_R=15,75$  хв.): PX-МС (ES,  $m/z$ ): 719,0 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  8,31 (с, 1H), 8,14 (с, 1H), 7,74 (с, 1H), 6,11 (с, 1H), 6,06 (с, 1H), 5,61-5,49 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 5,10 (д,  $J=9,8$  Гц, 1H), 4,71-4,55 (м, 1H), 4,51-4,20 (м, 3H), 4,18-3,95 (м, 4H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O):  $\delta$  54,87-51,81 (м, 2P).

10 Приклад 126 ( $T_R=13,17$  хв.): PX-МС (ES,  $m/z$ ): 718,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O+DCI):  $\delta$  8,89 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 5,95 (с, 1H), 5,88 (с, 1H), 5,30-5,14 (м, 1H), 4,98 (т,  $J=5,2$  Гц, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,35-4,14 (м, 2H), 4,07 (д,  $J=11,4$  Гц, 1H), 4,01-3,85 (м, 2H), 3,68-3,62 (м, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O+DCI):  $\delta$  60,15 (с, 1P), 56,60 (с, 1P).

15 Приклади 127 і 128: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1) і 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)

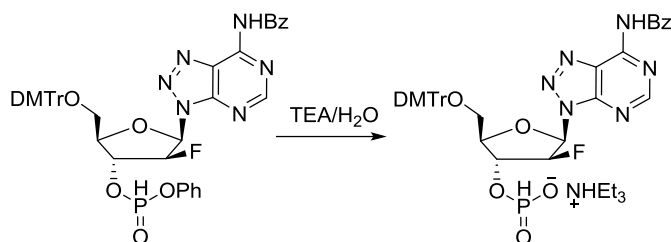


Етап 1: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфенілфосфонат



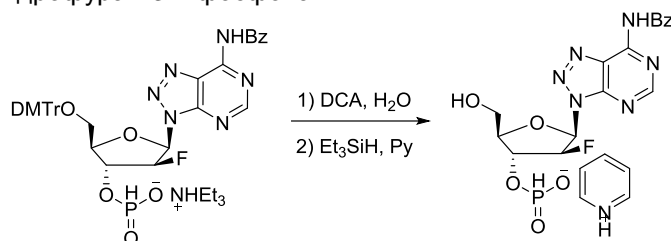
25 До перемішаного розчину N-(3-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-3-фтор-4-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-іл)бензаміду (770 мг, 1,138 ммол) у піридині (5 мл) при 0 °C в атмосфері Ar додавали дифенілфосфонат (1,33 г, 5,69 ммол) протягом 2 хв. Одержану суміш перемішували при rt протягом 20 хв. Цю суміш використовували на наступному етапі реакцій відразу, без очищення.

30 Етап 2: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат



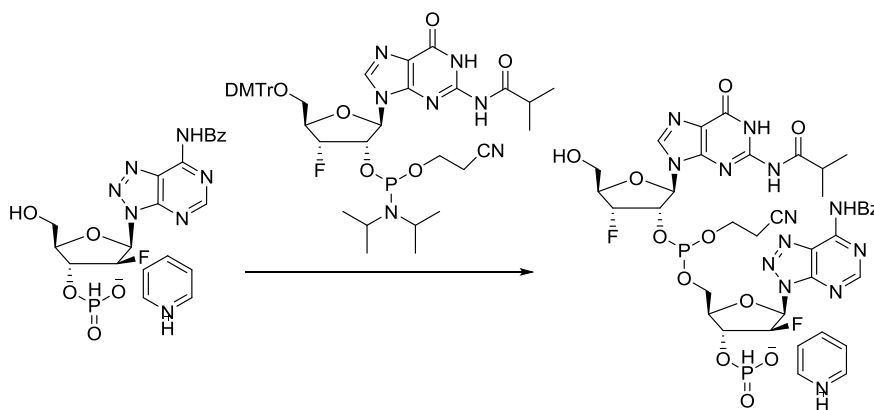
До реакційної суміші з етапу 1 при 0 °C додавали Et<sub>3</sub>N (0,56 мл) у воді (0,56 мл) протягом 5 хв. Одержану суміш перемішували при rt протягом 30 хв. Її концентрували, і осад розділяли між CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (60 мл) і водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 24 мл). Органічний шар промивали водн. NaHCO<sub>3</sub> (5 %, 2×24 мл), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), концентрували, і осад очищали хроматографією на силікагелі, використовуючи 0-10 % MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 % Et<sub>3</sub>N), з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 741,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,79 (с, 1H), 8,21-8,11 (м, 2H), 7,71 (т, J=7,4 Гц, 1H), 7,67-7,58 (м, 2,5H), 7,46-7,37 (м, 2H), 7,30-7,23 (м, 4H), 7,18-7,13 (м, 2H), 7,03 (дд, J=6,4, 2,8 Гц, 1H), 6,76-6,73 (м, 2H), 6,69-6,65 (м, 2H), 6,04 (с, 0,5H), 5,85 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=6,4 Гц, 0,5H), 5,60 (тд, J=16,9, 6,9 Гц, 1H), 4,44-4,40 (м, 1H), 3,77-3,68 (м, 8H), 3,57 (дд, J=10,6, 2,9 Гц, 1H), 2,91 (кв, J=7,3 Гц, 18H), 1,20 (т, J=7,3 Гц, 27H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,48 (с, 1P).

Етап 3: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До розчину (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонату (610 мг, 0,65 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9,8 мл) додавали воду (0,12 г, 6,5 ммол) і дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6М, 9,8 мл, 5,9 ммол). Через 30 хвилин додавали триетилсилан (20 мл) і перемішування продовжували ще протягом 2 годин. Потім додавали піридин (5 мл), і суміш концентрували. Одержаний неочищений продукт використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 439,1 [M+H]<sup>+</sup>.

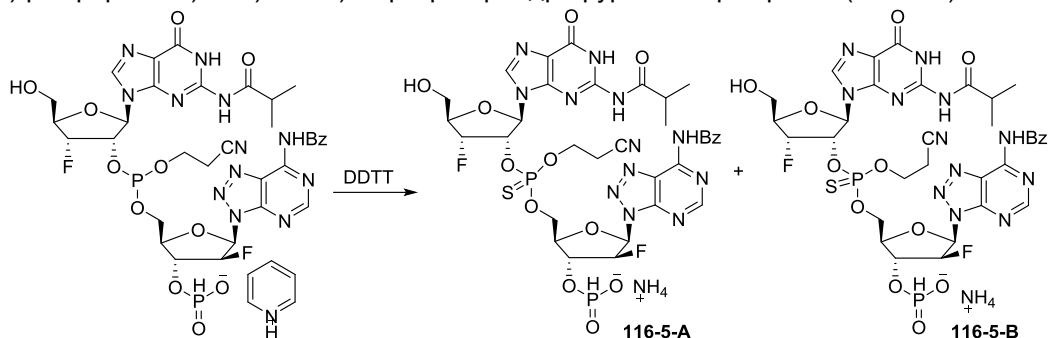
Етап 4: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло-[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-(((2-ціаноетокси) (((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфаніл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат



Неочищений продукт з етапу 3 випарювали разом із сухим ACN (3×3 мл), знову розчиняли в ACN (3 мл) і потім сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (200 мг). (2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит (0,824 г, 0,960 ммол) випарювали разом із сухим ACN (3×3 мл), знову розчиняли в ACN (5 мл), і потім сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (200 мг). Через 30 хв. цю суміш додавали у свіжоприготовлену суміш, що містить піридин-1-ію (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-

ілфосфонат. Одержану суміш перемішували при  $rt$  протягом 30 хв., і реакційну суміш використовували на наступному етапі реакцій відразу, без очищення. PX-МС (ES,  $m/z$ ): 893,2  $[M+H]^+$ .

Етап 5: діастереомери (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((((2-ціаноетокси) (((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат (116-5-A) і (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((((2-ціаноетокси) (((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат (116-5-B)

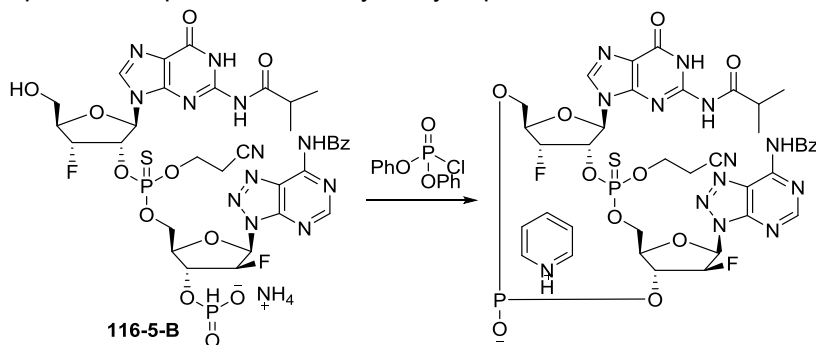


До реакційної суміші з етапу 4 при  $rt$  додавали (E)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3H-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідамід (181 мг, 0,880 ммол), і суміш перемішували протягом 1 години. Потім її концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (AQ-C18) елюванням сумішшю 0-28 % ACN у водн.  $NH_4HCO_3$  (5 мМ) протягом 88 хв.

Перші фракції з необхідною масою ( $T_R=50$  хв.) дали (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((((2-ціаноетокси) (((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат (116-5-A). PX-МС (ES,  $m/z$ ): 924,9  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,90 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 8,10 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,69 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,57 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 7,02 (дд,  $J=6,5, 2,6$  Гц, 1H), 6,27-6,13 (м, 1,5H), 5,79-5,51 (м, 3H), 5,47-5,21 (м, 12H), 4,58 (дд,  $J=15,4, 7,6$  Гц, 2H), 4,50-4,25 (м, 3H), 4,05 (ддд,  $J=24,7, 13,2, 6,1$  Гц, 2H), 3,90-3,76 (м, 4H), 2,85-2,56 (м, 3H), 1,34 (д,  $J=6,5$  Гц, 3H), 1,25-1,19 (м, 3H).  $^{31}P$ -ЯМР (162 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  67,56 (с, 1P), 3,09 (с, 1P).

Другі фракції з необхідною масою ( $T_R=55$  хв.) дали (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2-((((2-ціаноетокси) (((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфоротіоїл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонат (116-5-B). PX-МС (ES,  $m/z$ ): 925,1  $[M+H]^+$ .  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  8,87 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 8,16 (д,  $J=7,8$  Гц, 2H), 7,75 (с, 0,5H), 7,70 (т,  $J=7,4$  Гц, 1H), 7,61 (т,  $J=7,7$  Гц, 2H), 6,91 (дд,  $J=6,2, 3,4$  Гц, 1H), 6,23 (д,  $J=7,1$  Гц, 1H), 6,17 (с, 0,5H), 5,74-5,54 (м, 3H), 5,46 (д,  $J=4,6$  Гц, 0,5H), 5,33 (д,  $J=4,6$  Гц, 0,5H), 4,65-4,24 (м, 4H), 4,15 (дт,  $J=13,0, 5,8$  Гц, 2H), 3,95-3,75 (м, 2H), 2,90-2,67 (м, 3H), 1,36-1,31 (м, 3H), 1,19 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H).  $^{31}P$ -ЯМР (162 МГц,  $CD_3OD$ ):  $\delta$  67,29 (с, 1P), 3,07 (с, 1P).

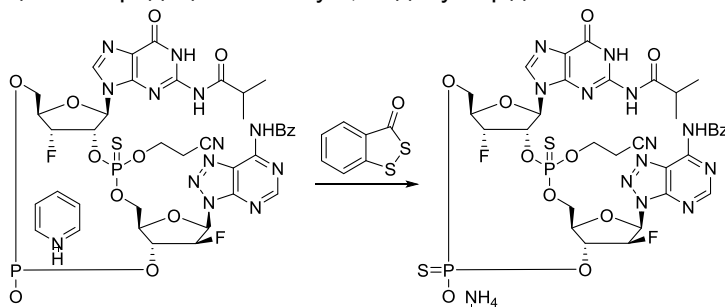
Етап 6: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-10-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{7-[(фенілкарбоніл)аміно]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-2-олату 10-сульфід



До піридину (10 мл) при  $-40$  °C в атмосфері Ar додавали дифенілфосфорохлоридат (628 мг, 2,34 ммол), а потім розчин (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(7-бензамідо-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-

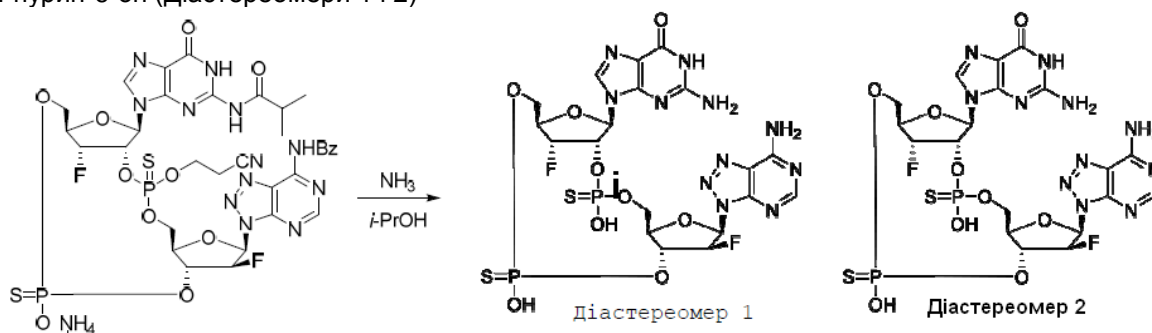
іл)-2-(((2-ціаноетокси)(((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)окси)фосфоротіоіл)окси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-ілфосфонату (116-5-B) (110 мг, 0,105 ммол, який випарювали разом з піридином 3×5 мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 мл) протягом 20 хв. Суміш перемішували при  $-40^\circ\text{C}$  протягом 20 хв. Цю реакційну суміш використовували на наступному етапі відразу, без очищення.

Етап 7: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-10-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{7-[(фенілкарбоніл)аміно]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2-олату 2,10-дисульфід



У суміш з етапу 6 при  $-20^\circ\text{C}$  додавали 3H-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (27,8 мг, 0,165 ммол) і воду (42 мг, 2,3 ммол). Одержану суміш перемішували при  $rt$  протягом 30 хв., потім концентрували, і осад очищали хроматографією з оберненою фазою (AQ-C18) елюванням сумішшю 0-28 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 мМ) з одержанням продукту. PX-MC (ES,  $m/z$ ): 938,9  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,94-8,71 (м, 2H), 8,23-8,06 (м, 2H), 7,75-7,67 (м, 1H), 7,64 (т,  $J=7,5$  Гц, 2H), 7,11-6,97 (м, 1H), 6,32-6,17 (м, 2H), 6,02-5,73 (м, 2H), 5,68-5,38 (м, 1H), 4,73 (д,  $J=24,3$  Гц, 1H), 4,68-4,42 (м, 4H), 4,39-4,19 (м, 2H), 4,06-3,66 (м, 2H), 2,99-2,62 (м, 2H), 2,61-2,37 (м, 1H), 1,20 (д,  $J=6,8$  Гц, 3H), 1,12 (д,  $J=6,7$  Гц, 3H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  64,05, 63,79 (2с, 1P); 56,67, 56,27 (2с, 1P).

Етап 8: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1 і 2)



До піридинію (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-10-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{7-[(фенілкарбоніл)аміно]-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-2-олату 2,10-дисульфід у сталевому контейнері (150 мл) при  $-60^\circ\text{C}$  додавали аміак в ізопропанолі (50 мл) при  $-60^\circ\text{C}$ . Реактор герметично закривали нагрівали при  $50^\circ\text{C}$  протягом 16 годин. Потім леткі компоненти видаляли при зниженому тиску, і осад очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Atlantis Prep T3 OBD, 19×250 мм) елюванням сумішшю 0-5 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (50 мМ) протягом 25 хв.

Приклад 127 ( $T_R=17,32$  хв.): 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он

(Діастереомер 1). PX-MC (ES,  $m/z$ ): 709,8  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  8,32 (с, 1H), 8,27 (с, 1H), 6,78 (дд,  $J=11,1$ , 4,9 Гц, 1H), 6,07 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 5,81 (т,  $J=4,6$  Гц, 0,5H), 5,68 (т,  $J=4,7$  Гц, 0,5H), 5,63 (дкв,  $J=9,8$ , 5,0 Гц, 1H), 5,58 (д,  $J=3,5$  Гц, 0,5H), 5,45 (д,  $J=3,4$  Гц, 0,5H), 5,43-5,26 (м,

1H), 4,65-4,63 (м, 1H), 4,56 (кв, J=5,6 Гц, 1H), 4,31-4,23 (м, 3H), 4,12-4,05 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 55,76 (с, 1P), 54,26 (с, 1P).

Приклад 128 (T<sub>R</sub>=21,10 хв.): 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідро-2,10-

дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-  
I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2). PX-МС (ES, m/z): 709,8 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,26 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 6,79 (дд, J=9,4, 5,3 Гц, 1H), 6,05 (д, J=8,6 Гц, 1H), 5,85 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,72 (т, J=5,0 Гц, 0,5H), 5,65-5,35 (м, 3H), 4,69-4,62 (м, 1H), 4,48 (д, J=5,5 Гц, 1H), 4,42 (т, J=11,1 Гц, 1H), 4,18 (т, J=6,2 Гц, 2H), 4,09-4,06 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 54,74 (с, 1P), 53,84 (с, 1P).

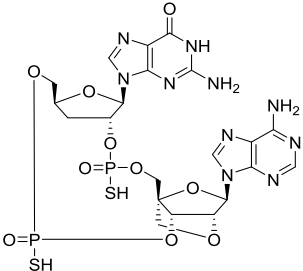
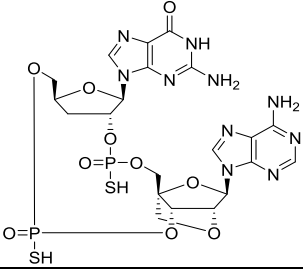
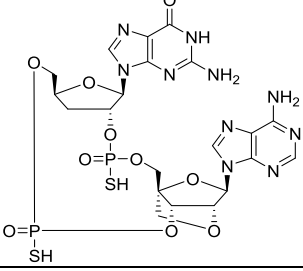
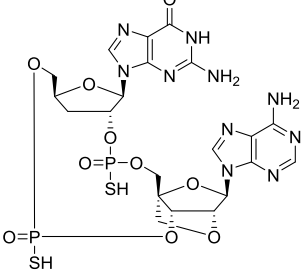
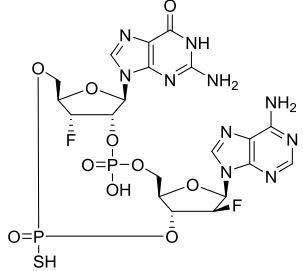
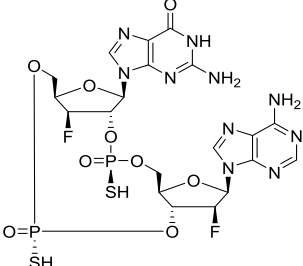
Приклади 129-243, наведені нижче в таблиці 6, одержували або можуть бути одержані згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в Прикладах 116-128, з використанням відповідних мономерів, описаних в Одержаннях або одержаних з комерційних джерел, на етапі реакції сполучення.

Таблиця 6

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
129		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	710
130		2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	691
131		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	691
132		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	691

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
133		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	694
134		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	719
135		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	719
136		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	719
137		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	719
138		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	692



Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
139		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	701
140		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	701
141		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	701
142		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	701
143		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-10-оксидо-2-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	694
144		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	709

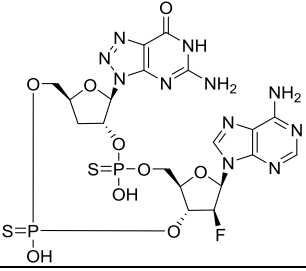
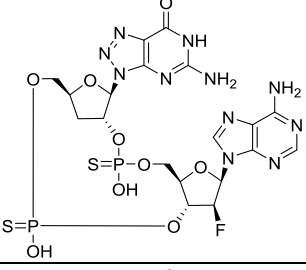
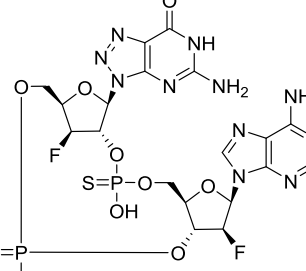
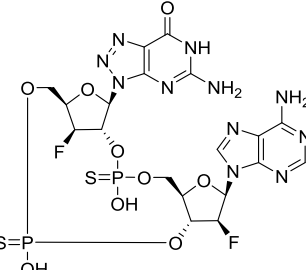
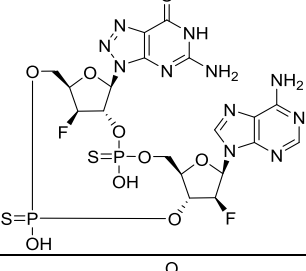
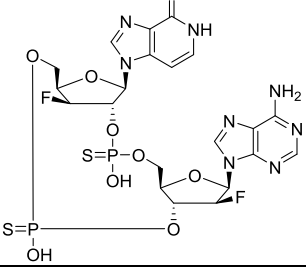
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
145		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	709
146		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	709
147		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	710
148		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	710
149		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	673
150		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	673

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
151		2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	673
152		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	673
153		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтороктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (Діастереомер 1)	725
154		(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтороктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксид (Діастереомер 2)	725
155		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	727
156		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	727

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
157		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18,18-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	737
158		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18,18-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	737
159		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18,18-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	737
160		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18,18-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	737
161		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	690
162		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	690

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>
163		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	690
164		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	690
165		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	728
166		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	728
167		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	728
168		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	708

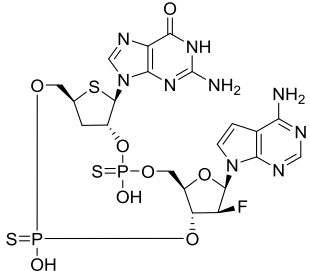
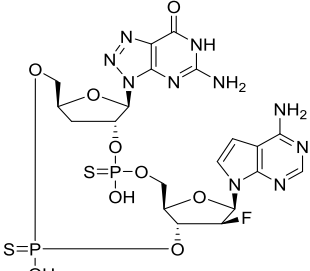
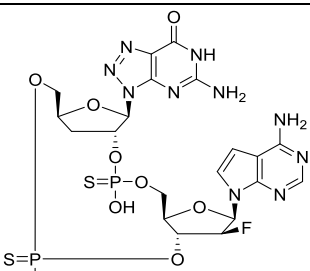
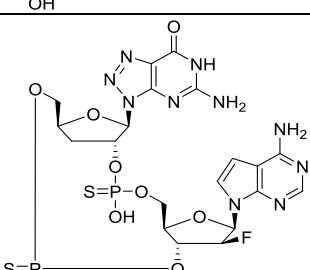
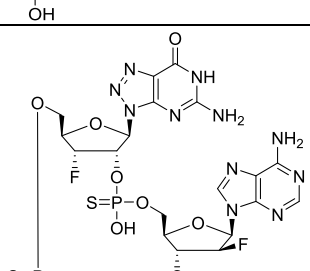
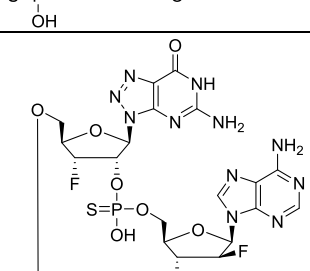
Приклад	Структура	Назва	Маса [M- H] <sup>-</sup>
169		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	708
170		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	708
171		2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	690
172		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	690
173		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	708
174		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	708

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
175		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуρο[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	692
176		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	692
177		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	710
178		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	710
179		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 3)	710
180		1-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он	693

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
181		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	693
182		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	693
183		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	693
184		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12а-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	702
185		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12а-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	702
186		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12а-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	702



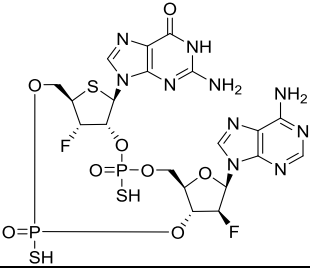
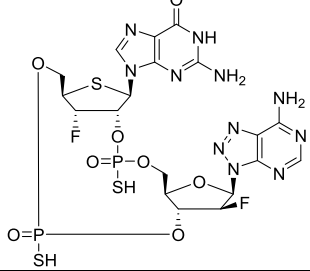
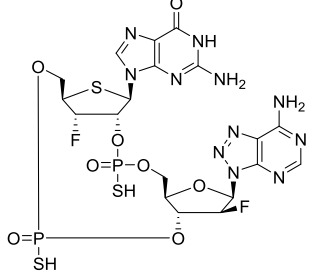
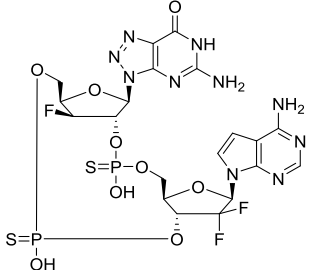
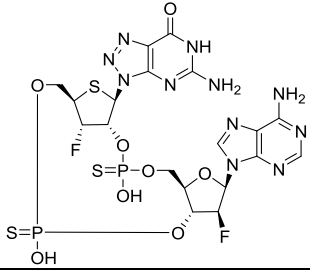
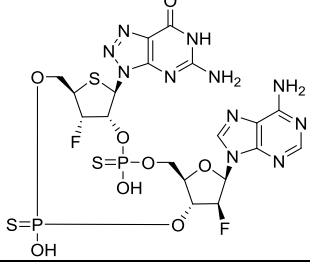
Приклад	Структура	Назва	Маса [M- H] <sup>-</sup>
187		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-14-(6-аміно-9H-пурін-9-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 4)	702
188		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	673
189		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	673
190		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	673
191		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 1)	708
192		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 2)	708

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
193		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	706
194		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	691
195		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	691
196		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 3)	691
197		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	710
198		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	710

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
199		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 3)	710
200		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	711
201		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	711
202		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	711
203		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	720
204		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, -14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	720

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>
205		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	720
206		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	709
207		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	716
208		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	716
209		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 112aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	716
210		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	692

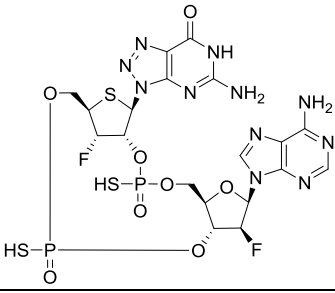
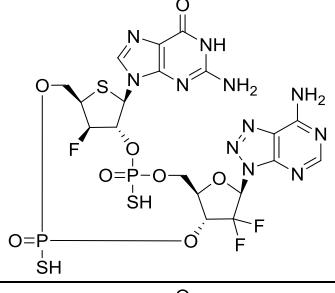
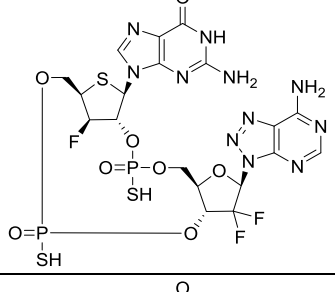
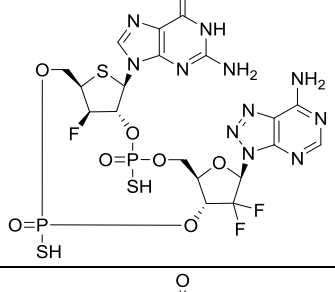
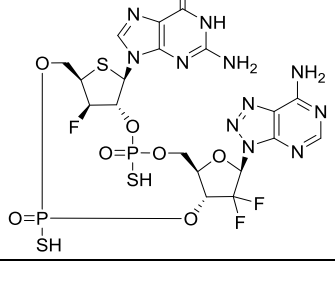
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
211		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	692
212		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-І][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	692
213		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-І][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	692
214		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	725
215		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	725
216		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 3)	725

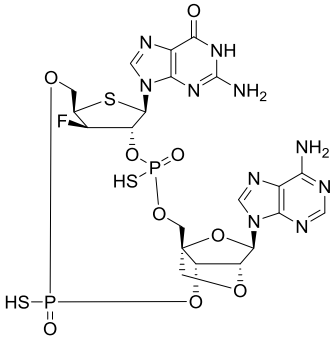
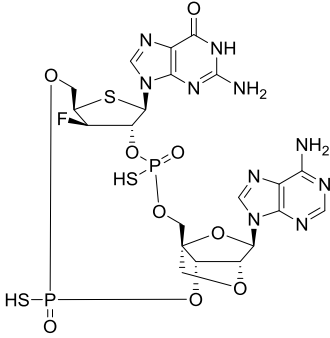
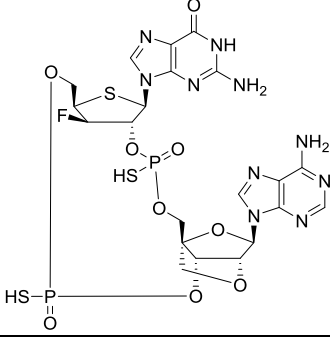
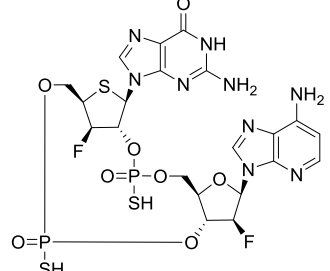
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
217		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	725
218		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	726
219		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	726
220		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	727
221		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	726
222		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	726

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
223		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідро-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 3)	726
224		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	727
225		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	727
226		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 1)	725
227		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]-піримідин-7-он (Діастереомер 2)	725
228		1-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он	674

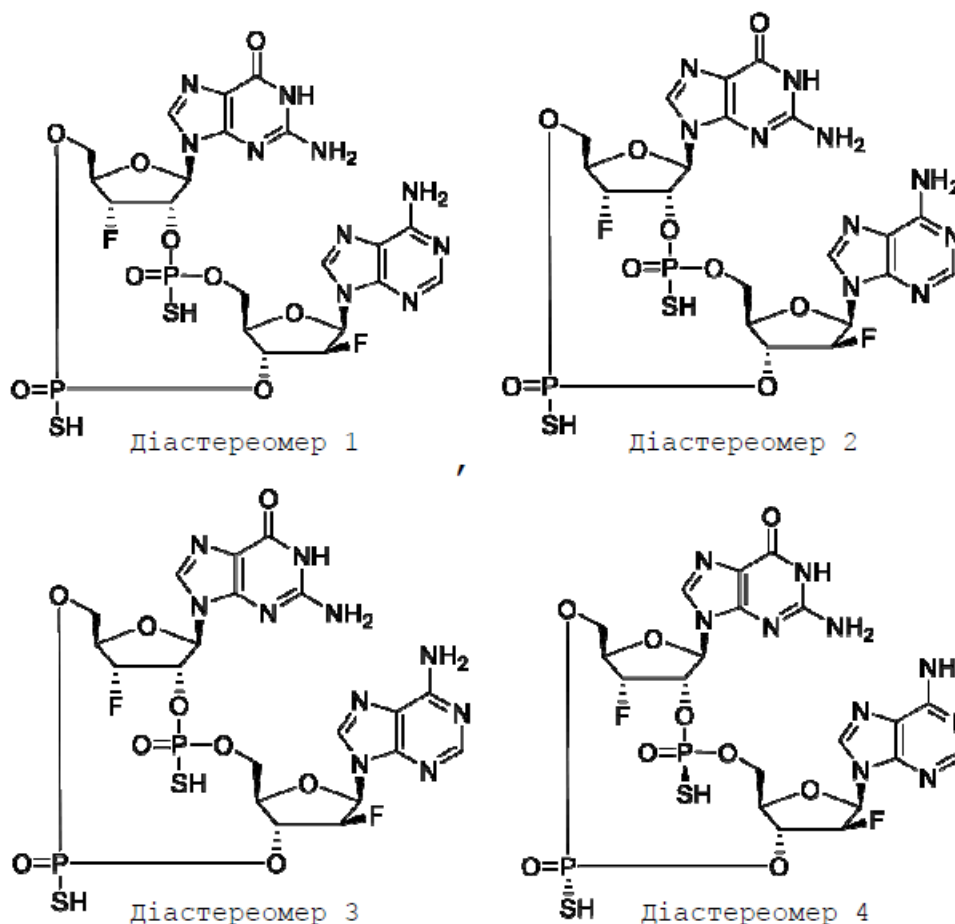
Приклад	Структура	Назва	Маса [M- H] <sup>-</sup>
229		6-аміно-1-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он (Діастереомер 1)	707
230		6-аміно-1-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,5-дигідро-4H-імідазо[4,5-c]піридин-4-он (Діастереомер 2)	707
231		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 1)	726
232		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 2)	726
233		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он (Діастереомер 3)	726
234		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурін-6-он	706



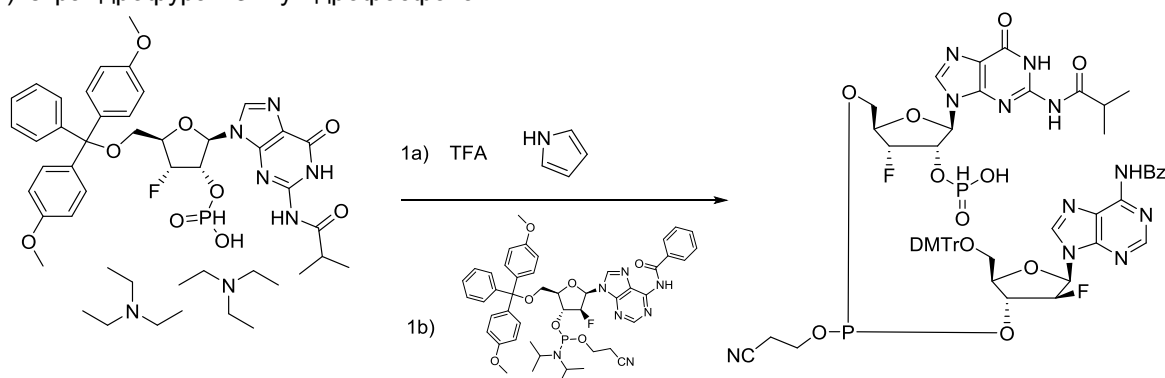
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
235		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	726
236		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	744
237		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	744
238		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	744
239		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	744

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
240		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	735
241		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	735
242		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілгексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	735
243		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дігидрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	724

Приклади 244, 245, 246 і 247: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомери 1-3) і 2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)

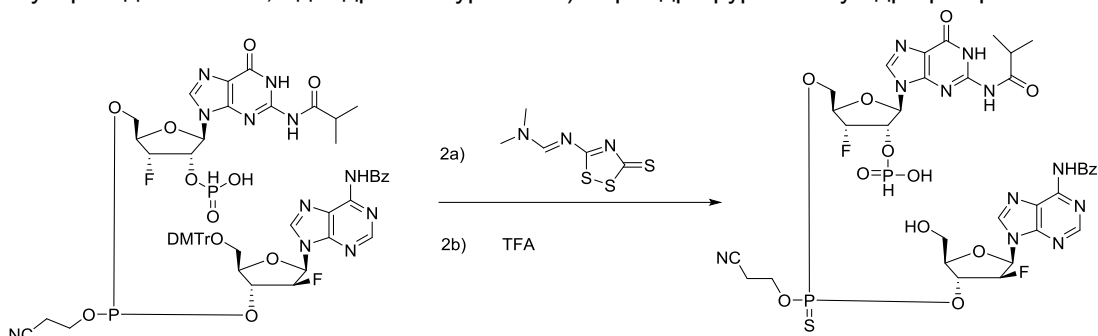


Етап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат



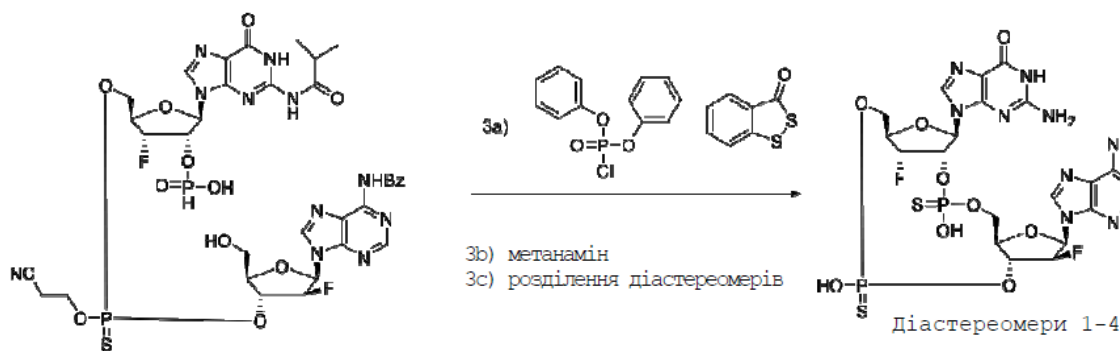
Пірол (0,087 мл, 1,2 ммол) додавали до розчину (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонату триетиламіну (1:2) (0,34 г, 0,41 ммол) в ацетонітрилі (3,0 мл) в атмосфері аргону при 0 °C. Через 5 хв. додавали TFA (0,096 мл, 0,14 ммол), і реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 30 хв. По краплях додавали піридин (0,13 мл, 1,7 ммол) при 0 °C. Потім реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. при 0 °C. У цей час до реакційної суміші в атмосфері аргону по краплях додавали суміш (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідиту (0,48 г, 0,55 ммол) в ацетонітрилі (3,0 мл) протягом 5 хв. при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при 0 °C протягом 20 хв. і відразу використовували на наступному етапі без якої-небудь обробки.

Етап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіол)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонат



У неочищену реакційну суміш з етапу 1 додавали (E)-N, N-диметил-N'-(3-тіоксо-3H-1,2,4-дитіазол-5-іл)формімідамід (0,10 г, 0,50 ммол) в атмосфері аргону при 0 °C. Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин при 0 °C. У цей час до реакційної суміші в атмосфері аргону додавали 1-пропанол (0,31 мл, 4,13 ммол) при 0 °C. Потім реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища і перемішували протягом 10 хв. До реакційної суміші додавали TFA (0,32 мл, 4,1 ммол), і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі навколишнього середовища. При температурі навколишнього середовища додавали піридин (0,37 мл, 4,6 ммол), і реакційну суміш перемішували протягом 10 хв. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до приблизно половини об'єму. Потім суміш розбавляли в ізопропілацетаті (20 мл) і перемішували протягом 30 хв. при температурі навколишнього середовища. Одержану суміш фільтрували. Зібрану тверду речовину сушили протягом ночі під вакуумом з одержанням (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіол)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонату. PX-MC (ES, m/z): 922 [M-H].

Етап 3: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Одержували азеотропну суміш (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)-фосфоротіол)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонату (0,30 г, 0,33 ммол) із сухим піридином (2×10 мл) і потім сушили під вакуумом протягом 1 години. В окремій колбі до суміші ацетонітрилу (15 мл) і піридину (1,0 мл) додавали дифенілфосфорохлоридат (0,34 мл, 1,6 ммол). Потім одержаний розчин охолоджували до -20 °C. Через 5 хв. у цю суміш по краплях додавали суміш (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)-тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфоротіол)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілу гідрофосфонату (0,30 г, 0,33 ммол) у піридині (4,0 мл) при -20 °C. Потім після додавання реакційну суміш перемішували при -20 °C протягом 15 хв. Після цього до реакційної суміші при -20 °C додавали 3H-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (0,066 г, 0,39 ммол) і воду (0,12 мл, 6,5 ммол). Реакційну суміш залишали поступово нагріватися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. при температурі навколишнього середовища. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску до приблизно однієї четвертої об'єму. Реакційну

суміш охолоджували до 0 °С, і по краплях додавали метанамін (33 % в етанолі) (2,63 мл, 24 ммол). Після додавання реакційну суміш залишали нагріватися до температури навколишнього середовища. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску з одержанням осаду неочищеного продукту. Одержували азеотропну суміш осаду неочищеного продукту (3×30 мл етанол) з одержанням неочищеного продукту. Цей матеріал розчиняли у воді (5 мл) і ацетонітрилі (1 мл). Одержану суміш очищали мас-спрямованою ВЕРХ з оберненою фазою (Waters Sunfire 19×250 мм, УФ 215/254 нм, розділення фракцій здійснювався шляхом реєстрації маси 709 у режимі CIM (SIM) сканування негативних іонів у МС; рухома фаза=100 мМ триетиламонію ацетат у градієнті вода/ацетонітрил, 2-30 % ацетонітрил протягом 40 хв.) з одержанням 4-х діастереомерів 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-ону.

Приклад 244: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1):  $T_R=17,7$  хв. PX-MC (ES, m/z): 709 [M-H]<sup>-</sup>.

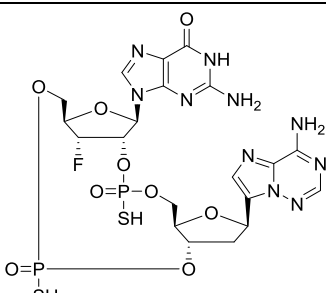
Приклад 245: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2):  $T_R=21,9$  хв. PX-MC (ES, m/z): 709 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,32 (с, 1H), 8,21-8,09 (м, 2H), 7,46-7,29 (м, 2H), 6,59-6,43 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,88 (д, J=8,8 Гц, 1H), 5,49-5,19 (м, 4H), 4,45-4,32 (м, 2H), 4,10-3,93 (м, 2H), 3,94-3,82 (м, 1H), 3,80-3,68 (м, 1H).

Приклад 246: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 3):  $T_R=23,8$  хв. PX-MC (ES, m/z): 709 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,18-8,08 (м, 3H), 7,41-7,33 (м, 2H), 6,59-6,47 (м, 2H), 6,37-6,27 (м, 1H), 5,84 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,52-5,26 (м, 2H), 5,21-5,11 (м, 1H), 4,46-4,35 (м, 2H), 4,19-4,02 (м, 2H), 3,83-3,65 (м, 2H).

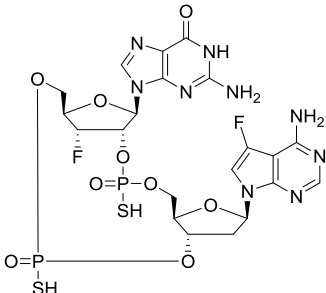
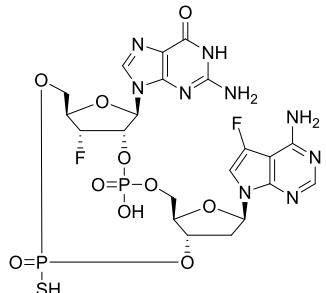
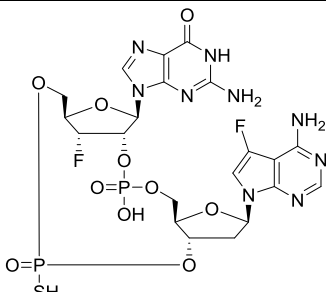
Приклад 247: 2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 4):  $T_R=26,4$  хв. PX-MC (ES, m/z): 709 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,19-8,07 (м, 3H), 7,41-7,32 (м, 2H), 6,70-6,50 (м, 2H), 6,40-6,29 (м, 1H), 5,85 (д, J=8,7 Гц, 1H), 5,33-5,25 (м, 2H), 5,23-5,12 (м, 1H), 4,48-4,35 (м, 1H), 4,33-4,24 (м, 1H), 4,09-3,93 (м, 2H), 3,92-3,81 (м, 1H), 3,83-3,70 (м, 1H).

Приклади 248-256 у наведеній нижче таблиці 7 одержували згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в прикладах 244-247, з використанням придатних мономерів, описаних в Одержаннях або одержаних з комерційних джерел, на етапі реакції комбінації.

Таблиця 7

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
248		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	691

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
249		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміноімідазо[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- <i>l</i> ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	691
250		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміноімідазо[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- <i>l</i> ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	691
251		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміноімідазо[2,1- <i>f</i> ][1,2,4]триазин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- <i>l</i> ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	691
252		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- <i>l</i> ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	708
253		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3- <i>d</i> ]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2- <i>l</i> ][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	708

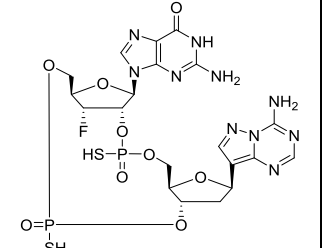
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
254		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	708
255		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-10-гідрокси-2,10-діоксидо-2-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	692
256		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-16-фтор-10-гідрокси-2,10-діоксидо-2-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	692

Приклади 257-259 у таблиці 8 одержували згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в прикладах 244-247, з використанням відповідних мономерних нуклеозидів, описаних в Одержаннях або одержаних з комерційних джерел, з наступною додатковою

5 типвою обробкою як кінцевим етапом: зразок (0,12 ммол) розчиняли у воді (6 мл), і одержану суміш наносили на іонообмінну смолу в колонку (смола Dowex 50WX2 у Н-формі, 100-200 меш, 1,5 г, попередньо промита 10 мл води, а потім упакована в колонку до завантаження сполуки). Після того, як завантажена суміш повністю абсорбувалася в колонці, колонку промивали

10 додатковою кількістю води (10 мл). Елюент ліофілізували з одержанням продукту.

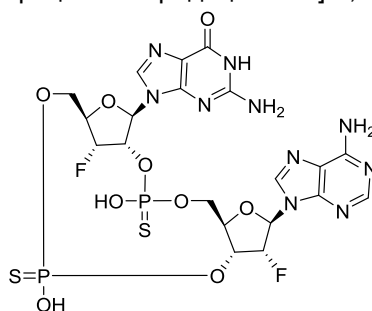
Таблиця 8

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
257		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]триазин-8-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	691

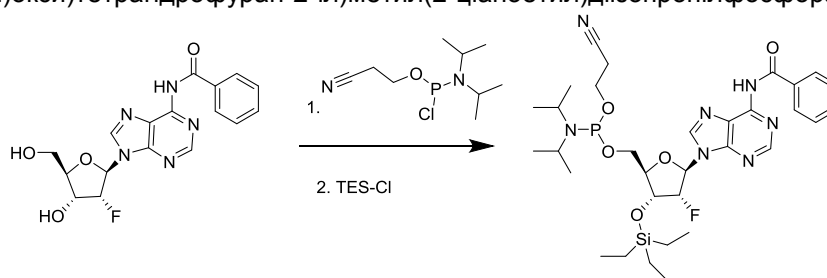
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
258		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]тріазин-8-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	691
259		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-амінопіразоло[1,5-a][1,3,5]тріазин-8-іл)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	691

Альтернативно, наведені вище приклади 117-142, 144-152, 172, 174 і 244-247 здійснювали згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в прикладах 81-83.

5 Приклад 260: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



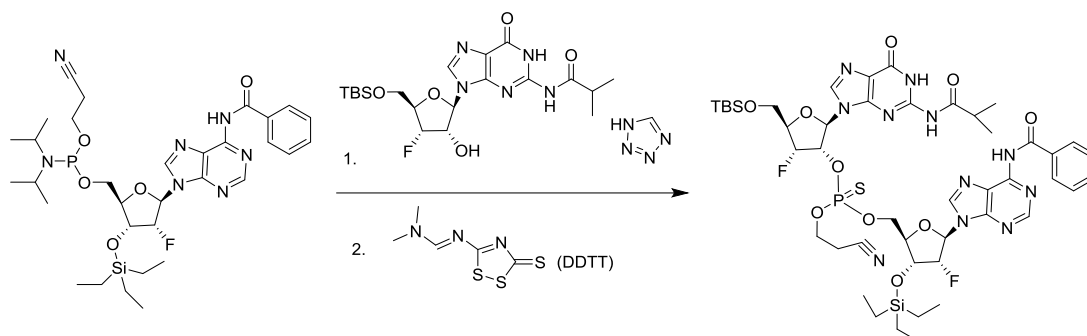
10 **Етап 1:** ((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-((триетилсиліл)окси)тетрагідрофуран-2-іл)метил(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит



15 До розчину N-(9-((2R, 3R, 4R, 5R)-3-фтор-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-9H-пурин-6-іл)бензаміду (780 мг, 2,089 ммол) в DMF (8 мл) і DIPEA (1,116 мл, 6,39 ммол) при 0 °C додавали 200 мг активованих 4Å молекулярних сит і 2-ціаноетил-N, N-діізопропілхлорфосфорамідит (572 мг, 2,343 ммол) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN. Одержану суміш перемішували при 0 °C протягом 5 годин; по краплях додавали хлортриетилсилан (401 мг, 2,66 ммол). Одержану суміш перемішували при rt протягом ночі. Цю реакційну суміш відразу використовували на наступному етапі. PX-MC (ES, m/z): 686 [M-H]<sup>-</sup>.

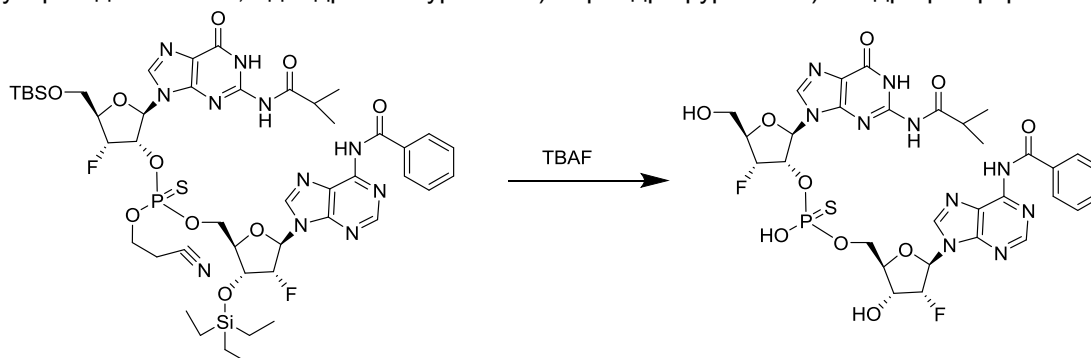
20 **Етап 2:** O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-((триетилсиліл)окси)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-(2-ціаноетил)фосфоротіоат





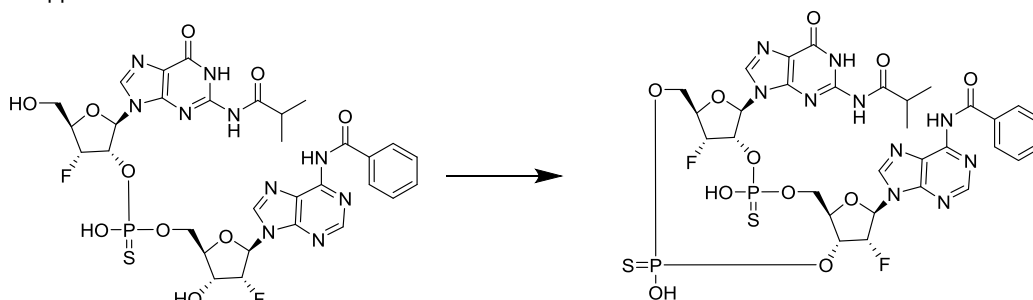
До розчину продукту з етапу 1 додавали N-(9-((2R, 3S, 4S, 5R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (500 мг, 1,065 ммол) і 1H-тетразол (895 мг, 12,78 ммол). Суміш перемішували при RT протягом 2 годин, і додавали DDTT (568 г, 2,77 ммол). Суміш перемішували протягом 1 години, потім розділяли між етилацетатом і H<sub>2</sub>O, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фільтрували і концентрували під вакуумом. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-6 % MeOH/DCM з одержанням O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-((триетилсиліл)окси)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-5-(((трет-бутилдиметилсиліл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-(2-ціаноетил)фосфоротіоату. PX-MC (ES, m/z): 1088 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 3: O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-гідрофосфоротіоат



До розчину суміші (520 мг) з етапу 3 в THF (5 мл) додавали TBAF (1,0M в THF) (1,140 мл, 1,140 ммол). Одержану суміш перемішували при RT протягом 2 годин і концентрували під вакуумом. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-8 % MeOH/DCM з одержанням O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-гідрофосфоротіоату. PX-MC (ES, m/z): 807 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуран[3,2-1][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксациклофосфатетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-іл}бензамід

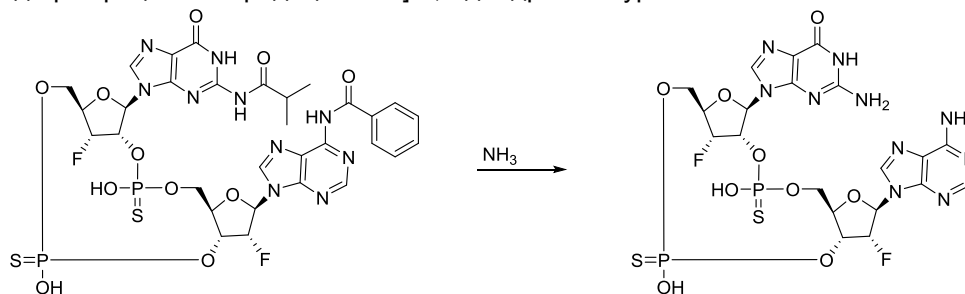


Приготовляли азеотропну суміш O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-гідрофосфоротіоату (250 мг,

0,310 ммол) і діізопропіламонію тетразоліду (80 мг, 0,465 ммол) із сухим CH<sub>3</sub>CN (3×10 мл), і сушили її під вакуумом протягом 30 хв.

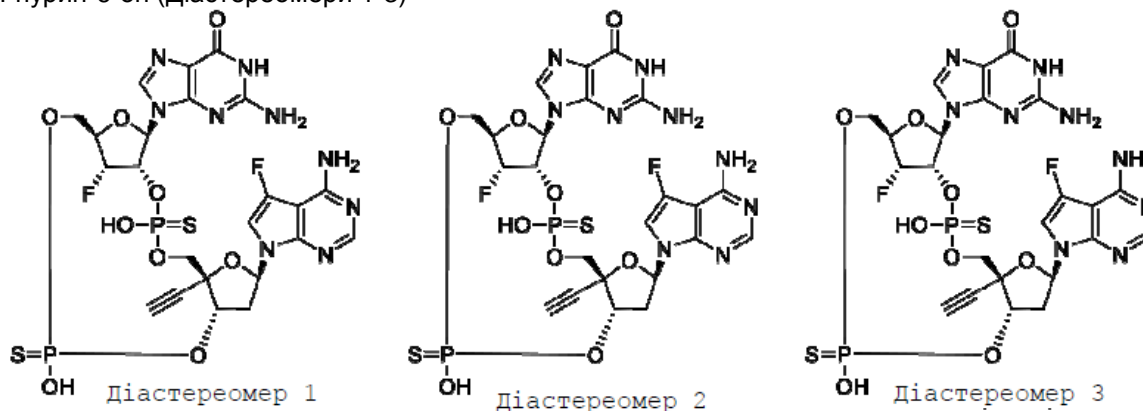
Зазначену вище суміш розчиняли в DMF (1 мл) і ацетонітрилі (7 мл), і додавали 200 мг активованих 4А молекулярних сит і розчин 2-ціаноетил-N, N,N',N'-тетраізопропілфосфородіамідиту (128 мг, 0,403 ммол) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN. Одержану суміш перемішували при rt протягом 30 хв. із наступним додаванням 1Н-тетразолу (109 мг, 1,550 ммол). Реакційну суміш витримували при rt протягом 1 години, і додавали DDTT (95 мг, 0,465 ммол). Перемішування продовжували протягом 1 години, і суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-10 % MeOH/DCM з 1 % Et<sub>3</sub>N з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 883 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 5: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он

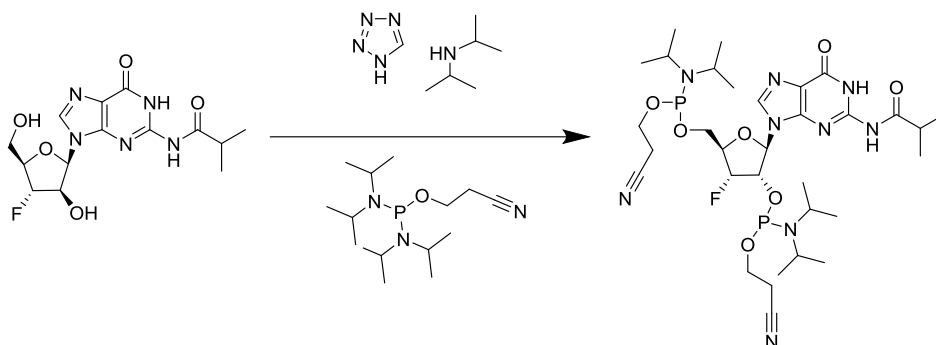


N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-7-{2-[(2-метилпропаноіл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9Н-пурин-6-іл}бензамід (120 мг, 0,136 ммол) і аміак (7,0М в MeOH) (2 мл, 14,00 ммол) щільно закривали в пробірці для проведення реакції під впливом НВЧ-випромінювання. Реакційну суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали за допомогою мас-спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH 150 Prep C18), використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водного триетиламонію ацетату з одержанням продукту. Ліофілізація фракцій продукту дала 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он. PX-MC (ES, m/z): 709 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 500 МГц): δ<sub>H</sub> 8,23 (1H, c), 8,17 (1H, c), 7,93 (1H, c), 6,43 (1H, d, J=15,0 Гц), 6,00 (1H, d, J=8,7 Гц), 5,75 (1H, m), 5,58 (2H, m), 5,15 (1H, m), 4,65 (2H, m), 4,54 (1H, m), 4,15-4,30 (3H, m). <sup>31</sup>P-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 202 МГц): δ 52,1, 52,2.

Приклади 261, 262, 263: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7Н-піроло[2,3-д]піримідин-7-іл)-12а-етиніл-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомери 1-3)

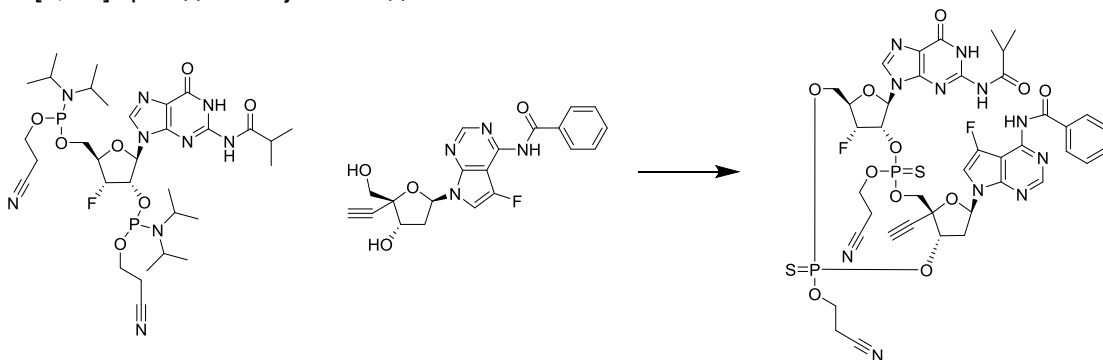


Етап 1: ((2R, 3R, 4S, 5R)-4-(((2-ціаноетокси)-(діізопропіламіно)фосфаніл)окси)-3-фтор-5-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-2-іл)метил-(2-ціаноетил)діізопропілфосфорамідит



До розчину N-(9-((2R, 3R, 4S, 5R)-4-фтор-3-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-6-оксо-6,9-дигідро-1H-пурин-2-іл)ізобутирамід (190 мг, 0,535 ммол) і 3-((біс(діізопропіламіно)фосфіно)окси)пропаннітрилу (95 %) (373 мг, 1,176 ммол) в DMF (5 мл) додавали діізопропіламонію тетразолід (137 мг, 0,802 ммол). Суміш перемішували при RT протягом 2 годин, потім додавали 1H-тетразол (15,77 мг, 0,225 ммол) і продовжували перемішувати протягом 2 годин. Додавали 300 мг активованих 4А молекулярних сит і продовжували перемішувати при RT протягом 2 годин. Цю реакційну суміш відразу використовували на наступному етапі. PX-MC (ES, m/z): 754 [M-H]<sup>-</sup>

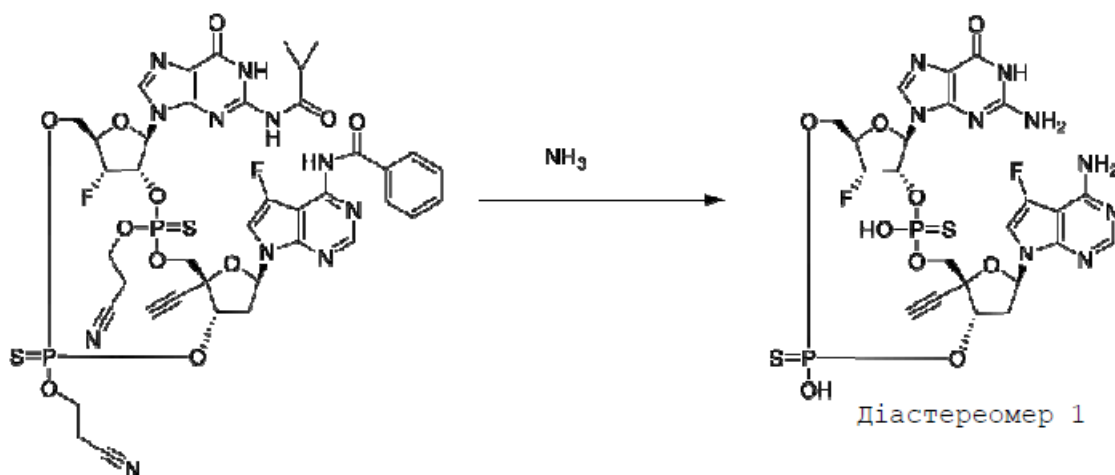
Етап 2: N-{7-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2,10-біс(2-ціаноетоксі)-12a-етиніл-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксадифосфациклотетрадецин-14-іл]-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл}бензамід



До розчину N-(7-((2R, 4S, 5R)-5-етиніл-4-гідрокси-5-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-2-іл)-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл)бензамід (180 мг, 0,454 ммол) і Et<sub>3</sub>N (0,114 мл, 0,817 ммол) в DMF (4 мл) при -78 °C по краплях додавали розчин TMS-Cl (0,070 мл, 0,545 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом 20 хв. і нагрівали до 0 °C протягом 1 години, потім додавали 200 мг активованих 4А молекулярних сит і продовжили перемішувати при RT протягом 2 годин. Суміш охолоджували до 0 °C і переносили в перемішуваний розчин продукту з етапу 1 (394 мг, 0,454 ммол) (попередньо охолоджений до 0 °C) з наступним додаванням 1H-тетразолу (191 мг, 2,72 ммол). Суміш поступово нагрівали до RT і перемішували при RT протягом 2 годин. Фільтрували з одержанням твердих речовин. Після промивання 3 мл DMF в об'єднаний фільтрат ще раз додавали 1H-тетразол (191 мг, 2,72 ммол) і перемішували при RT протягом ночі.

Після завершення реакції реакційну суміш розбавляли етилацетатом і промивали послідовно H<sub>2</sub>O і сольовим розчином. Органічний шар сушили над безводним Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і очищали методом хроматографії на силікагелі елюванням сумішшю 0-8 % MeOH/DCM з одержанням двох фракцій з однаковою молекулярною вагою. PX-MC (ES, m/z): 1014 [M+H]<sup>+</sup>.

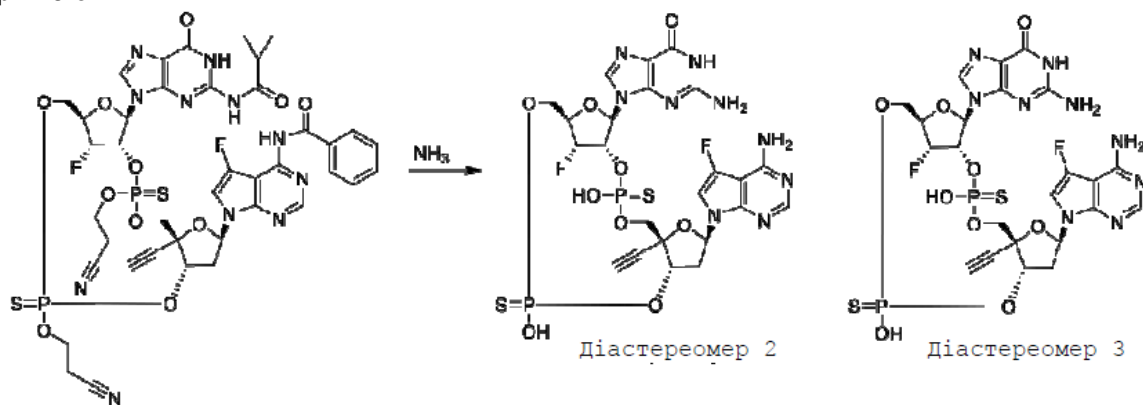
Етап 3: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-12a-етиніл-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



N-{7-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2,10-біс(2-ціаноетоксі)-12а-етиніл-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід (найшвидша фракція з етапу 2) (30 мг, 0,030 ммол) і 7,0М аміаку в MeOH (2 мл, 14,00 ммол) щільно закривали в пробірці для проведення реакції під впливом НВЧ-випромінювання. Суміш нагрівали до 50 °С і перемішували протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували, і продукт очищали методом мас-спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge ВЕН 150 Prep С18), використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водного триетиламонію ацетату. Ліофілізація фракцій продукту дала аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-12а-етиніл-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он у вигляді солі біс-триетиламіну.

Приклад 261 (Діастереомер 1): PX-MC (ES, m/z): 732 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 500 МГц): δ<sub>H</sub> 8,32 (1H, с), 8,08 (1H, с), 7,05 (1H, с), 6,70 (1H, т, J=6,1 Гц), 6,08 (1H, д, J=8,7 Гц), 5,71 (1H, д, J=53,2 Гц), 5,47-5,40 (1H, м), 5,14-5,10 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,28 (1H, т, J=8,7 Гц), 4,14-4,02 (3H, м), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). <sup>31</sup>P-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 202 МГц): δ 53,7, 54,0.

Етап 4: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-14-(4-аміно-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-12а-етиніл-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он

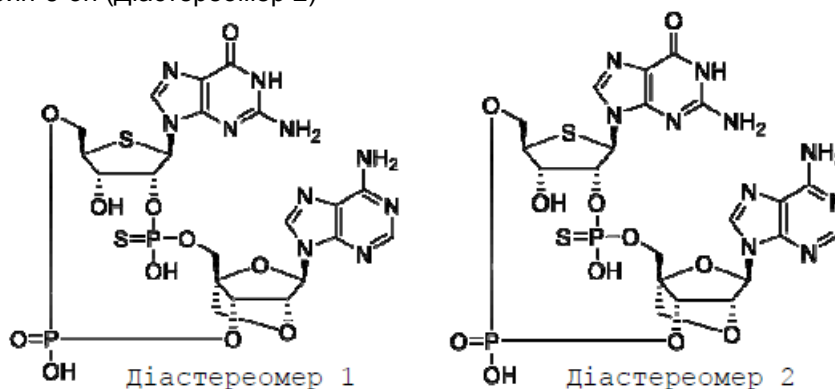


N-{7-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-2,10-біс(2-ціаноетоксі)-12а-етиніл-16-фтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-5-фтор-7H-піроло[2,3-d]піримідин-4-іл]бензамід (повільна фракція з етапу 2, 65 мг, 0,064 ммол) і 7,0М аміаку в MeOH (2 мл, 14,00 ммол) щільно закривали в пробірці для проведення реакції під впливом НВЧ-випромінювання і нагрівали до 50 °С, і перемішували протягом 8 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали методом мас-спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge ВЕН 150 Prep С18), використовуючи градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водного триетиламонію ацетату з одержанням двох додаткові діастереомерів після ліофілізації фракцій продукту.

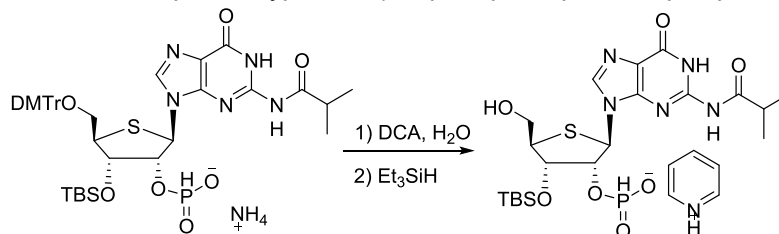
Приклад 262 (Діастереомер 2): PX-МС (ES, m/z): 732 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 500 МГц): δ<sub>H</sub> 8,09 (2H, д, J=3,0 Гц), 7,19 (1H, с), 6,74 (1H, с), 6,08 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,63 (1H, с), 5,53 (1H, с), 5,35-5,33 (1H, м), 4,65 (2H, м), 4,34 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,28 (1H, т, J=10,3 Гц), 4,11 (1H, д, J=12,1 Гц), 3,89 (1H, дд, J=10,6, 4,0 Гц), 2,85 (2H, д, J=6,4 Гц). <sup>31</sup>P-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 202 МГц): δ 54,7, 59,8.

5 Приклад 263 (Діастереомер 3): PX-МС (ES, m/z): 732 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 500 МГц): δ<sub>H</sub> 8,08 (1H, с), 7,94 (1H, с), 7,04 (1H, с), 6,68 (1H, с), 6,04 (1H, д, J=8,6 Гц), 5,64 (1H, с), 5,54 (1H, д, J=3,3 Гц), 5,24 (1H, д, J=7,7 Гц), 4,65 (2H, м), 4,40 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,18 (1H, дд, J=11,0, 5,5 Гц), 4,09-4,00 (2H, м), 2,93-2,89 (1H, м), 2,82 (1H, д, J=7,1 Гц). <sup>31</sup>P-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 202 МГц): δ 53,1, 54,9.

10 Приклади 264 і 265: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідроксі-2-оксидо-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1) і 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідроксі-2-оксидо-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуру[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)

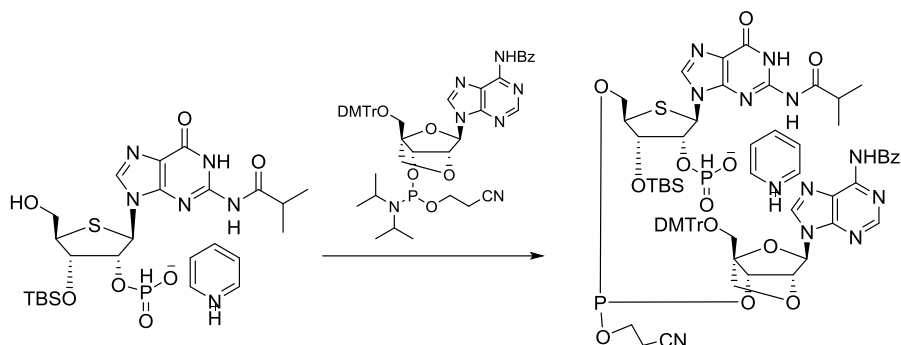


Етап 1: (2R, 3R, 4S, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат



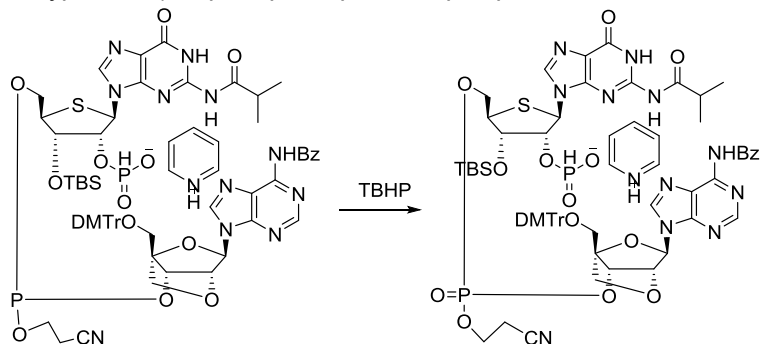
20 До розчину (2R, 3R, 4S, 5R)-5-(((біс(4-метоксифеніл)(феніл)-метокси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонату (750 мг, 0,865 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл) додавали воду (156 мг, 8,65 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6M, 11 мл, 6,6 ммол). Суміш перемішували при rt протягом 15 хв., і потім додавали Et<sub>3</sub>SiH (4,00 мл). Через 1 годину додавали піридин (1232 мг, 15,57 ммол), і суміш концентрували з одержанням неочищеного зразка, який використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-МС (ES, m/z): 548,1 [M+H]<sup>+</sup>.

25 Етап 2: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамід-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)-окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат



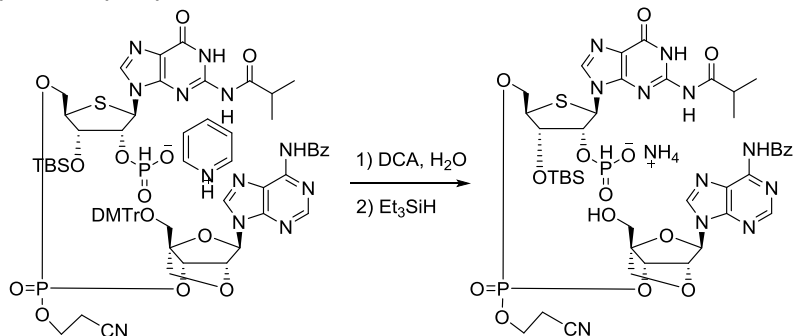
Неочищений зразок з етапу 1 випарювали разом з ACN (3×2 мл), знову розчиняли в ACN (3 мл) і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (150 мг). (1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)-метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл(2-ціаноетил)-діізопропілфосфорамідит (0,843 г, 0,952 ммол) також випарювали разом з ACN (3×1 мл), знову розчиняли в ACN (3 мл) і сушили шляхом додавання активованих 4Å молекулярних сит (150 мг). Через 30 хв. цю суміш додавали в попередньо приготовлену суміш, що містить піридин-1-ію (2R, 3R, 4S, 5R)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)-окси)-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат. Реакційну суміш використовували на наступному етапі реакцій без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1332,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 3: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((((((1R, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)-окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат



У реакційну суміш з етапу 2 при rt додавали 2-гідроперокси-2-метилпропан (0,234 г, 2,60 ммол) і перемішували протягом хв. Суміш концентрували з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступному етапі без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1347,1 [M+H]<sup>+</sup>.

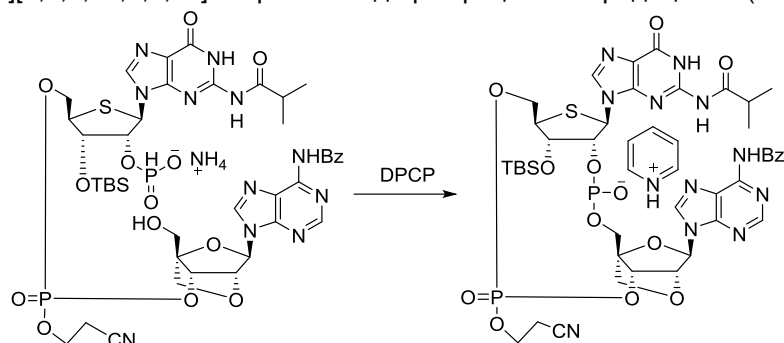
Етап 4: (2R, 3R, 4S, 5R)-5-((((((1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-(гідроксиметил)-2,5-діоксабіцикло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-бутилдиметилсиліл)окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-3-ілфосфонат



До неочищеного продукту з етапу 3 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (9 мл) додавали воду (156 мг, 8,65 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,6N, 10 мл, 6 ммол). Одержану суміш перемішували при rt протягом 15 хв. Потім додавали триетилсилан (4 мл, 0,21 ммол) і продовжували перемішувати протягом 40 хв. Додавали піридин (1232 мг, 15,57 ммол). Суміш концентрували, і осад очищали

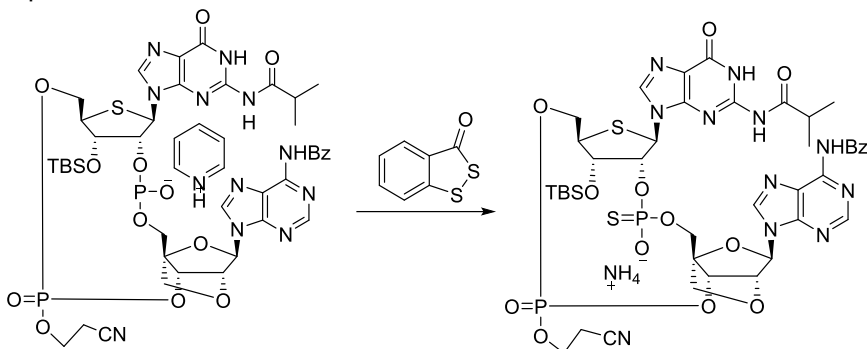
хроматографією з оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 мМ) з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 1046,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 5: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-18-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-  
 5 ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-  
 [(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-  
 метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2-оксид



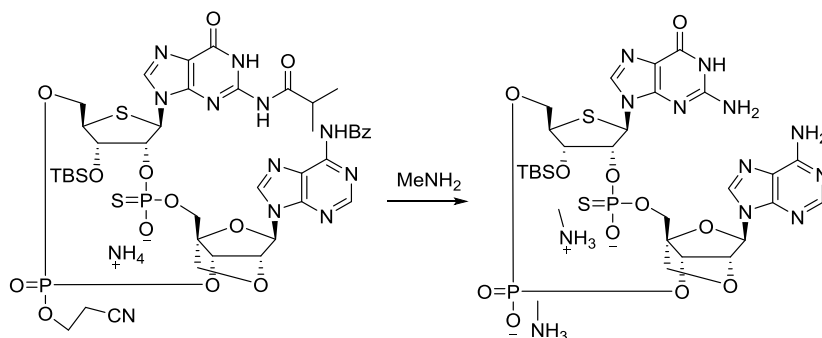
До піридину (20 мл) при  $-40^\circ\text{C}$  в атмосфері Ar додавали дифенілфосфорохлоридат (1,28 г, 4,78 ммол) протягом 5 хв. У цей розчин при  $-40^\circ\text{C}$  додавали по краплях розчин (2R, 3R, 4S, 5R)-  
 10 5-((((1S, 3R, 4R, 7S)-3-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-1-(гідроксиметил)-2,5-  
 діоксабікло[2.2.1]гептан-7-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-((трет-  
 бутилдиметилсиліл)-окси)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідротіофен-  
 3-ілфосфонату (250 мг, 0,239 ммол, який випарювали разом з піридином,  $3 \times 10$  мл) в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20  
 15 мл). Одержану суміш перемішували при  $-40^\circ\text{C}$  протягом 30 хв. Реакційну суміш  
 використовували на наступному етапі реакцій відразу, без очищення. PX-MC (ES, m/z): 1028,4  
 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Етап 6: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-18-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]-2-(2-  
 ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-  
 20 [(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-  
 метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2-  
 оксиду 10-сульфід



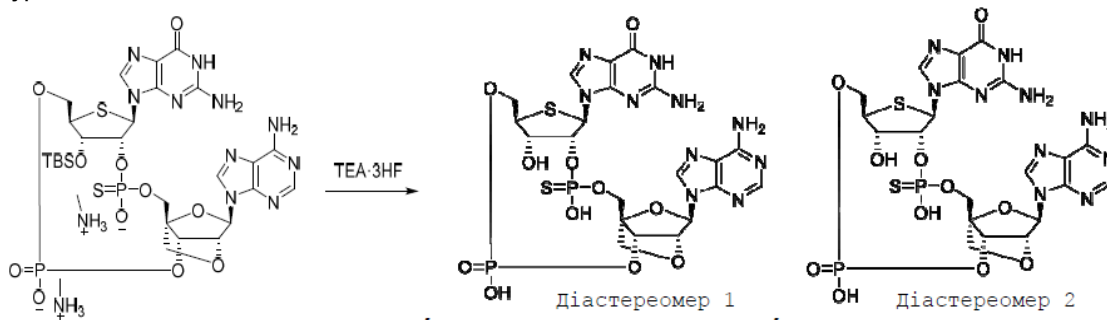
До реакційної суміші з етапу 5 при  $rt$  додавали 3H-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (121 мг, 0,717  
 ммол). Після перемішування при  $25^\circ\text{C}$  протягом 40 хв. додавали воду (431 мг, 23,9 ммол).  
 25 Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, і осад очищали хроматографією з  
 оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (5 мМ) з  
 одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 1060,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (121 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  54,91, 54,61  
 (м, 1P),  $\delta$  -6,08, -6,48 (м, 1P).

Етап 7: (5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-  
 14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]гексагідро-14H-15,12a-  
 30 (епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-  
 2,10(12H)-діолату 2-оксиду 10-сульфід



(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-18-{[трет-бутил(диметил)-силіл]окси}-2-(2-ціаноетокси)-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}гексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-10(12H)-олату 2-оксиду 10-сульфід (190 мг, 0,178 ммол) розчиняли в розчині метиламіну в EtOH (30 %, 1 мл), і одержаний розчин перемішували при rt протягом 2 годин. Потім його концентрували з одержанням неочищеного зразка, що містить продукт. PX-MC (ES, m/z): 833,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 8: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідроксі-2-оксиду-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



Неочищений продукт з етапу 7 суспендували в піридині (5 мл) в атмосфері Ar. До суміші по краплях додавали Et<sub>3</sub>N (1864 мг, 18,42 ммол) і триетиламіну тригідрохлорид (742 мг, 4,60 ммол). Суміш нагрівали до 50 °C протягом 16 годин. Потім її концентрували, і осад очищали препаративною ВЕРХ (колонка Xbridge Shield RP18 OBD, 19×150 мм) елюванням сумішшю 0-14 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (10 мМ) протягом 16 з одержанням двох продуктів після концентрації.

Приклад 264: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідроксі-2-оксиду-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1): T<sub>R</sub>=11,00 хв. PX-MC (ES, m/z): 719,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,13 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,85 (м, 1H), 5,25-5,05 (м, 1H), 4,87 (с, 1H), 4,75 (с, 2H), 4,30-4,21 (м, 1H), 4,12-3,78 (м, 4H), 3,50-3,45 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 52,06 (с, 1P), -0,86 (с, 1P).

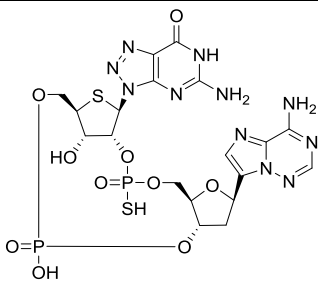
Приклад 265: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-2,10,18-тригідроксі-2-оксиду-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]тетраоксатіадифосфациклотетрадецин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2): T<sub>R</sub>=12,32 хв. PX-MC (ES, m/z): 719,0 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (300 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,13-8,03 (м, 2H), 7,64 (с, 1H), 6,11-5,97 (м, 2H), 5,92-5,90 (м, 1H), 5,20-5,15 (м, 1H), 4,87-4,75 (м, 3H), 4,33-4,20 (м, 1H), 4,12-4,00 (м, 2H), 3,90-3,78 (м, 2H), 3,45-3,40 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР (121 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 54,88 (с, 1P), -0,97 (с, 1P).

Приклади 266-272, наведені нижче в таблиці 9, одержували згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в Прикладах 264 і 265, використовуючи відповідні мономерні нуклеотиди, описані в Одержаннях або одержані з комерційних джерел.

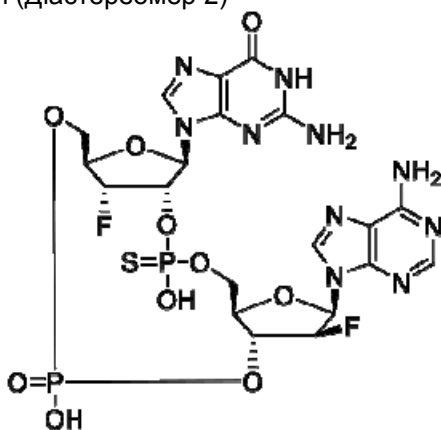


Таблиця 9

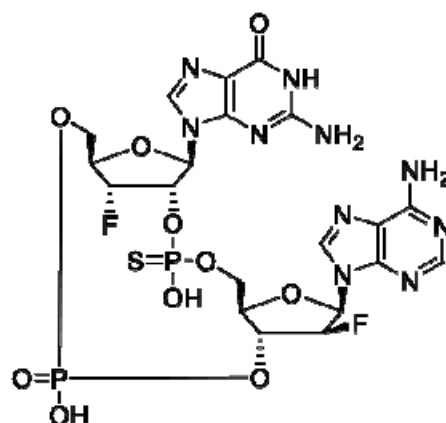
Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>
266		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	707
267		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-іл)-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	690
268		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-амінопіразоло[1,5-а][1,3,5]триазин-8-іл)-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	690
269		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	709
270		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15-фтор-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	709
271		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	690

Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H] <sup>-</sup>
272		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16S)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	690

Приклади 273 і 274: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1) і 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)

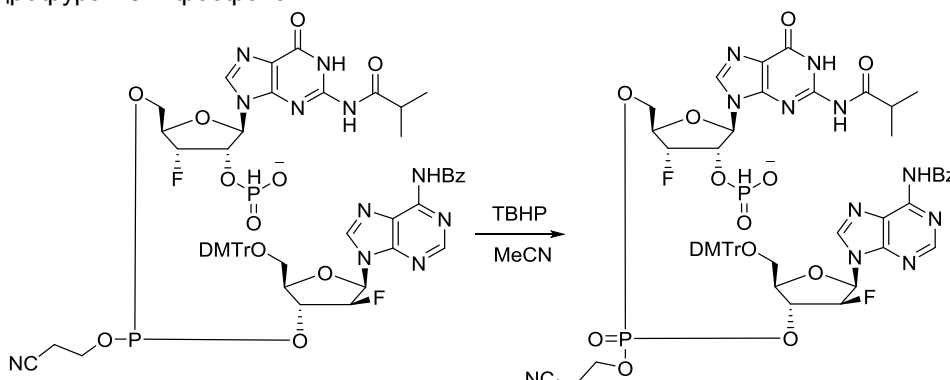


Діастереомер 1



Діастереомер 2

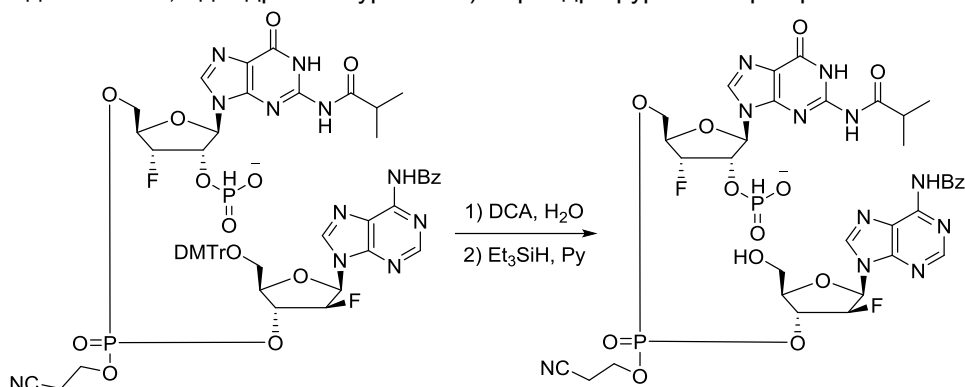
Етап 1: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)-метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



До суміші, що містить неочищений (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-2-((біс(4-метоксифеніл)(феніл)метокси)метил)-4-фтортетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфаніл)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамідо-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат (продукт з етапу 1, Приклади 244-247, неочищений, передбачувана кількість 0,75 ммол), додавали по краплях трет-бутилгідропероксид у декані (5,5M, 0,48 мл, 2,6 ммол), і суміш перемішували при rt протягом 1 години. Потім її охолоджували

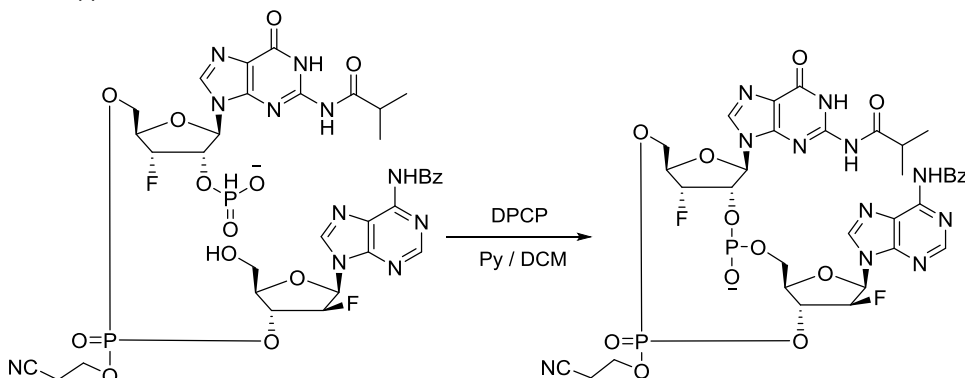
при 0 °C, і повільно додавали розчин Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (553 мг) у воді (2 мл). Суміш перемішували при гт протягом 5 хв. і потім концентрували з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 1208,5 [M-H]<sup>-</sup>.

Етап 2: (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонат



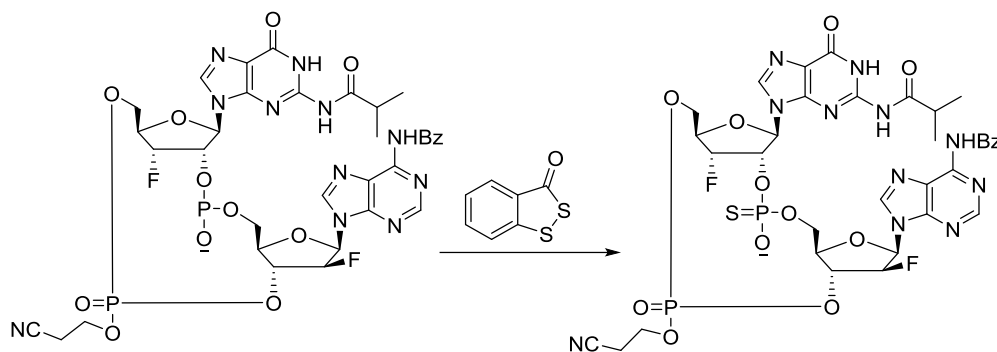
До розчину неочищеного продукту з етапу 1 в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл) додавали воду (130 мг, 7,5 ммол) і 2,2-дихлороцтову кислоту (0,77 г, 6 ммол) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 мл). Через 20 хв. додавали триетилсилан (20 мл), і перемішування продовжували протягом 2 годин. Додавали піридин (1 мл), і реакційну суміш концентрували. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн. NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (0,04 %) з одержанням продукту. РХ-МС (ES, m/z): 908,2 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 8,76 (д, J=7,7 Гц, 2H), 8,65 (с, 1H), 8,56 (с, 1H), 8,21-8,08 (м, 6H), 7,69 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,64-7,50 (м, 5H), 6,67 (ддд, J=32,7, 14,9, 4,4 Гц, 2H), 6,21-6,10 (м, 2H), 5,99-5,91 (м, 1H), 5,64-5,57 (м, 1H), 5,56-5,45 (м, 3H), 5,38 (с, 3H), 4,71-4,54 (м, 6H), 4,47-4,23 (м, 5H), 3,92 (д, J=3,8 Гц, 1H), 3,89-3,80 (м, 2H), 2,94 (дт, J=31,1, 5,9 Гц, 4H), 2,83-2,74 (м, 2H), 1,36-1,19 (м, 13H), 1,12 (с, 2H). <sup>31</sup>P-ЯМР (162 МГц, CD<sub>3</sub>OD): δ 2,55, -1,33, -3,09, -3,11, -155,89.

Етап 3: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноіл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2-оксид



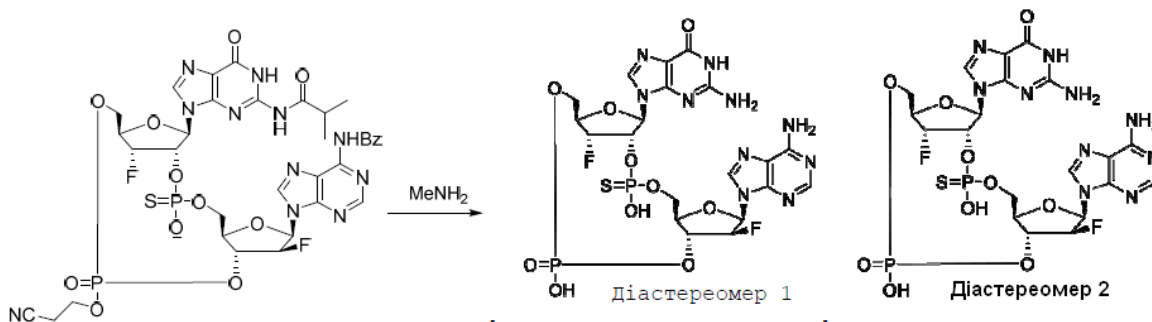
До піридину (50 мл) в атмосфері Ar додавали дифенілхлорфосфат (2,66 г, 9,92 ммол). Суміш охолоджували при -40 °C, а потім по краплях додавали розчин (2R, 3S, 4R, 5R)-5-((((((2R, 3R, 4S, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-2-(гідроксиметил)тетрагідрофуран-3-іл)окси)(2-ціаноетокси)фосфорил)окси)метил)-4-фтор-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)тетрагідрофуран-3-ілфосфонату (450 мг, 496 ммол, який випарювали разом з піридином 3×5 мл) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 мл) протягом 20 хв. Одержану суміш перемішували при -40 °C протягом 20 хв. Реакційну суміш відразу використовували на наступному етапі без очищення. РХ-МС (ES, m/z): 891,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Етап 4: (5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропаноіл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9H-пурин-9-іл}октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2-оксиду 10-сульфід



До реакційної суміші з етапу 3 при  $-40^{\circ}\text{C}$  додавали 3Н-бензо[с][1,2]дитіол-3-он (32,76 мг, 0,195 ммол) і воду (125 мг, 0,744 ммол). Після перемішування при  $rt$  протягом 40 хв., реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Осад очищали хроматографією з оберненою фазою (318) елюванням сумішшю 0-95 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (0,04 %) з одержанням продукту. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 922,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  8,81-8,73 (м, 2H), 8,63-8,48 (м, 2H), 8,24 (с, 1H), 8,21-8,10 (м, 5H), 7,73-7,56 (м, 7H), 6,83-6,72 (м, 2H), 6,28 (д,  $J=8,6$  Гц, 1H), 6,14 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 5,83-5,56 (м, 4H), 5,49 (д,  $J=11,1$  Гц, 1H), 4,76-4,46 (м, 11H), 4,37 (с, 1H), 4,29 (д,  $J=6,8$  Гц, 1H), 4,18 (д,  $J=10,2$  Гц, 1H), 3,04 (дд,  $J=6,5$ , 5,1 Гц, 4H), 2,83-2,68 (м, 1H), 2,06 (с, 2H), 1,23 (дд,  $J=22,5$ , 6,9 Гц, 9H), 1,14-1,05 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ):  $\delta$  62,41, 56,84, 56,29, -3,14, -3,35, -4,77, -5,06, -60,84.

Етап 5: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомери 1 і 2)



(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-7-{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл}-14-{6-[(фенілкарбоніл)аміно]-9Н-пурин-9-іл}октагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-10-олату 2-оксиду 10-сульфід (380 мг, 0,377 ммол) розчиняли в розчині  $\text{MeNH}_2$  в  $\text{EtOH}$  (30 %, 30 мл), і одержаний розчин перемішували при  $rt$  протягом 2 годин. Потім його концентрували, і осад очищали методом препаративної ВЕРХ (колонка Xbridge Shield RP18 OBD,  $19 \times 150$  мм) елюванням сумішшю 4-10 % ACN у водн.  $\text{NH}_4\text{HCO}_3$  (10 мМ) протягом 20 хв.

Приклад 273: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1):  $T_R=10,10$  хв. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 693,0  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10,84 (д,  $J=2,4$  Гц, 1H), 10,72 (с, 1H), 10,59 (д,  $J=3,9$  Гц, 1H), 9,01 (дд,  $J=19,4$ , 3,0 Гц, 1H), 8,56 (д,  $J=8,5$  Гц, 1H), 8,14-7,96 (м, 2H), 7,93-7,82 (м, 1H), 7,73 (дд,  $J=12,0$ , 6,5 Гц, 2H), 7,31-7,19 (м, 2H), 7,15 (д,  $J=2,8$  Гц, 1H), 6,94-6,74 (м, 3H), 6,71-6,53 (м, 2H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta$  62,301 (с, 1P), 0,976 (с, 1P).

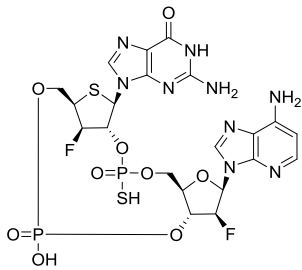
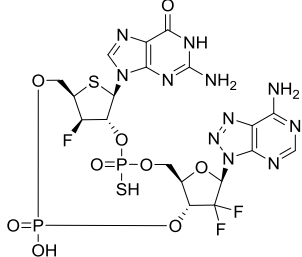
Приклад 274: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2):  $T_R=14,27$  хв. РХ-МС (ES,  $m/z$ ): 692,9  $[\text{M}-\text{H}]^-$ .  $^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8,31 (д,  $J=11,0$  Гц, 2H), 8,18 (с, 1H), 6,40 (дд,  $J=22,6$ , 2,6 Гц, 1H), 5,88 (д,  $J=8,8$  Гц, 1H), 5,44 (д,  $J=33,7$  Гц, 2H), 5,35-5,23 (м, 1H), 5,24-5,05 (м, 2H), 4,48-4,34 (м, 1H), 4,31 (дд,  $J=10,6$ , 4,5 Гц, 1H), 4,16-3,87 (м, 3H).  $^{31}\text{P}$ -ЯМР (162 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  55,096 (с, 1P), -2,731 (с, 1P).

Приклади 275-288, наведені нижче в таблиці 10, одержували згідно із процедурами, аналогічними процедурам, описаним вище в Прикладах 274 і 275, використовуючи відповідні мономерні нуклеозиди, описані в Одержаннях або одержані з комерційних джерел.

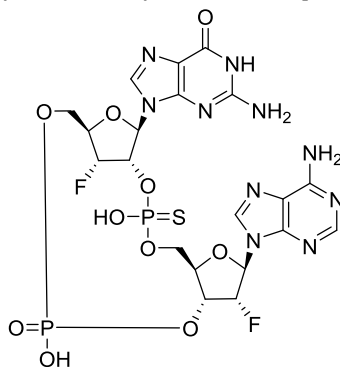
Таблиця 10

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н]
275		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	656
276		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміно-7Н-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	656
277		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідогексагідро-14Н-15,12а-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12Н)-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	703
278		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18S)-14-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідогексагідро-14Н-15,12а-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7(12Н)-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	703
279		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	694
280		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	694

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н]
281		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-14-(4-аміно-7H-піроло[2,3-d]піримідин-7-іл)-15-фтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	675
282		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	695
283		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-14-(4-аміноімідазо[2,1-f][1,2,4]триазин-7-іл)-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	657
284		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 18R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-18-фтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідогексагідро-14H-15,12a-(епоксиметано)-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7(12H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	719
285		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,16-дифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	710
286		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-15,16-дифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	708

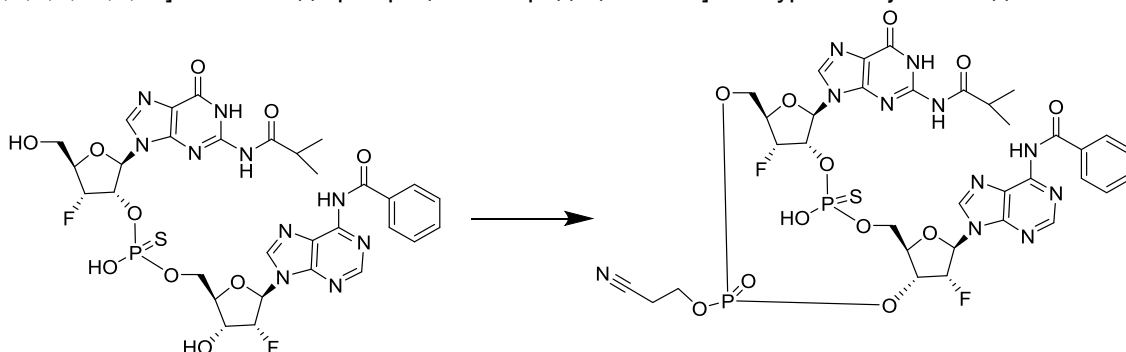
Приклад	Структура	Назва	Маса [M-H]
287		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-імідазо[4,5-b]піридин-3-іл)-15,16-дифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	708
288		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-14-(7-аміно-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-15,15,16-трифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфациклотетра-децин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	728

Приклад 289: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



5

Етап 1: N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-10-гідрокси-7-{2-[(2-метилпропаноїл)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2-оксидо-10-сульфідоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-I][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксатіадифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-6-іл}бензамід



10

Приготовляли азеотропну суміш O-(((2R, 3R, 4R, 5R)-5-(6-бензамідо-9H-пурин-9-іл)-4-фтор-3-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)метил)-O-((2R, 3S, 4R, 5R)-4-фтор-5-(гідроксиметил)-2-(2-ізобутирамід-6-оксо-1H-пурин-9(6H)-іл)тетрагідрофуран-3-іл)-O-гідрофосфоріоату (продукт етапу 3, Приклад 261, 100 мг, 0,124 ммол) і діізопропіламонію тетразоліду (31,8 мг, 0,186 ммол) із сухим CH<sub>3</sub>CN (3×10 мл) і сушили під вакуумом протягом 30 хв.

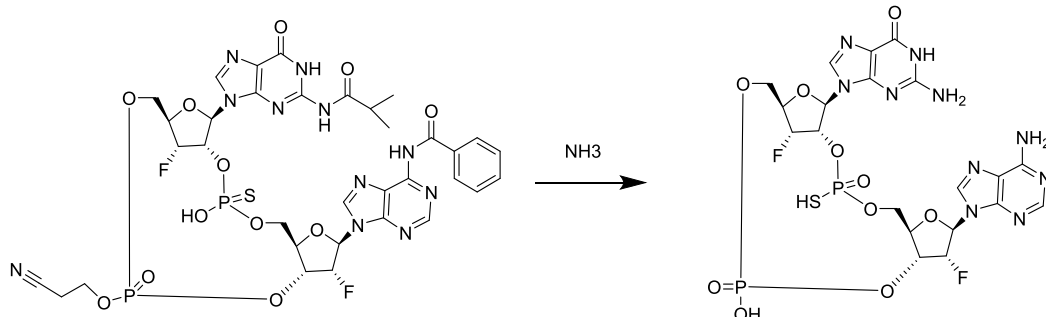
15

Зазначену вище суміш розчиняли в DMF (1 мл) і ацетонітрилі (7 мл), і додавали 200 мг активованих 4Å молекулярних сит і розчин 2-ціаноетил-N, N,N',N'-тетраізопропілфосфородіамідиту (51,1 мг, 0,161 ммол) в 1 мл сухого CH<sub>3</sub>CN. Одержану суміш перемішували при rt протягом 30 хв. з наступним додаванням 1H-тетразолу (43,4 мг, 0,620 ммол). Реакційну суміш витримували при rt протягом 1 години, і додавали трет-

20

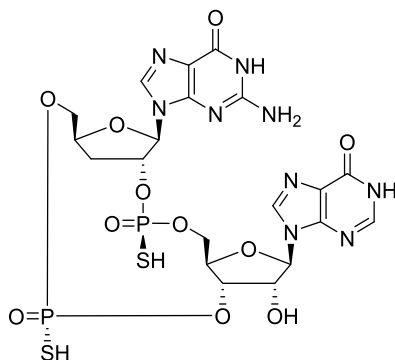
бутилгідропероксид (5,0М у декані) (0,074 мл, 0,372 ммол). Перемішування продовжували протягом 1 години, і суміш концентрували під вакуумом. Осад очищали колонковою хроматографією на силікагелі елюванням сумішшю 0-8 % MeOH/DCM з одержанням продукту. PX-MC (ES, m/z): 922 [M+H]<sup>+</sup>.

- 5      Етап 2: 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-  
l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он



- 10      N-{9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-2-(2-ціаноетокси)-15,16-дифтор-10-гідрокси-7-  
{2-[(2-метилпропанол)аміно]-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл}-2-оксидо-10-сульфідооктагідро-  
12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфациклотетрадецин-14-іл]-9H-пурин-  
6-іл}бензамід (90 мг, 0,098 ммол) і аміак (7,0М у MeOH) (2 мл, 14,00 ммол) щільно закривали в  
15      пробірці для проведення реакції під впливом НВЧ-випромінювання. Суміш нагрівали до 50 °C і  
перемішували протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували і очищали методом мас-  
спрямованої ВЕРХ з оберненою фазою (X-Bridge BEH 150 Prep C18), використовуючи  
градієнтну систему розчинників з MeCN і 100 мМ водним триетиламонію ацетатом з  
20      одержанням трьох діастереомерів. Ліофілізація фракцій продукту дала 2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S,  
12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-2-оксидо-  
10-сульфідооктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-  
пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он. PX-MC (ES, m/z): 693 [M-  
H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 500 МГц): δ 8,23 (2H, д, J=5,2 Гц), 7,81 (1H, с), 6,42 (1H, д, J=14,2 Гц), 5,99  
(1H, д, J=8,6 Гц), 5,70 (1H, м), 5,40 (2H, м), 5,20 (1H, м), 4,62 (2H, м), 4,54 (1H, с), 4,15-4,30 (3H,  
м). <sup>31</sup>P-ЯМР (H<sub>2</sub>O-d<sub>2</sub>, 202 МГц): δ -1,6, 52,1.

- 25      Приклад 290: 2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-15-гідрокси-2,10-  
діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-  
метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]пентаоксидифосфациклотетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-  
пурин-6-он

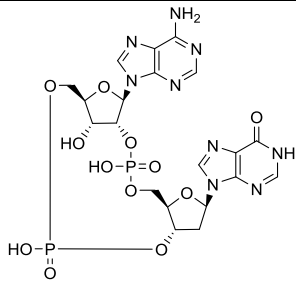
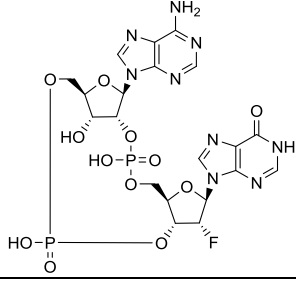
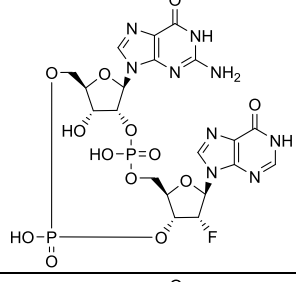
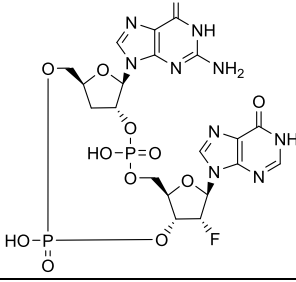
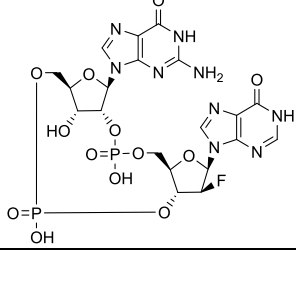


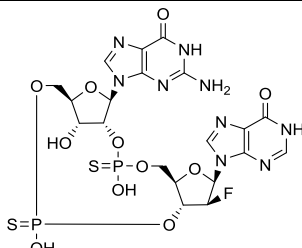
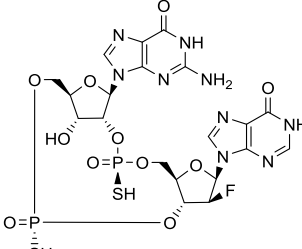
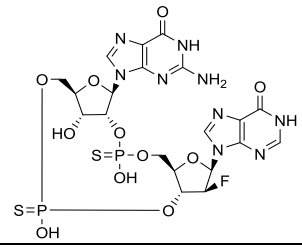
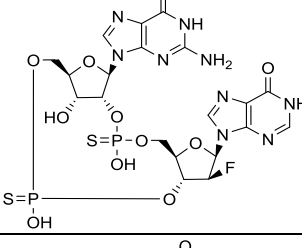
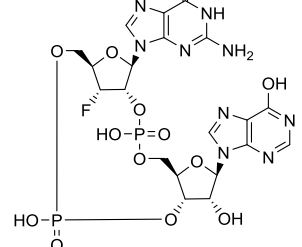
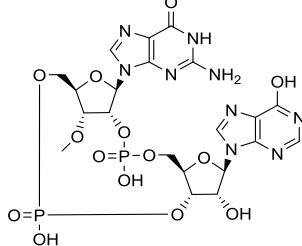
- 30      До (2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-  
14-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)-15-гідроксіоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-  
пентаоксидифосфациклотетрадецин-2,10-біс(тіолату) 2,10-діоксиду (Приклад 86, 5,0 мг, 0,0071  
ммол) додавали натрій-фосфатний буфер (pH 6,8, 50 мМ, 0,5 мл) і  
аденозинмонофосфатдеаміназу (3 мг). Реакційну суміш залишали перемішуватися протягом  
ночі, фільтрували і очищали методом ВЕРХ з оберненою фазою (1-10 % MeCN у водн.  
35      NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub> (100 мМ)) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді солі діамонію. PX-  
MC (ES, m/z): 690 [M-H]<sup>-</sup>. <sup>1</sup>H-ЯМР (500 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,19 (с,  
1H), 5,82 (д, J=6,0 Гц, 1H), 5,64 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,86 (д, J=4,5 Гц, 1H), 4,60 (м, 1H), 4,48-4,53  
(м, 2H), 4,38 (м, 1H), 4,11 (дд, J=11,5, 4,0 Гц, 1H), 4,05 (м, 1H), 2,63 (м, 1H), 2,52 (м, 1H). <sup>31</sup>P-ЯМР  
(202 МГц, D<sub>2</sub>O): δ 55,78 (с), 52,44 (с).

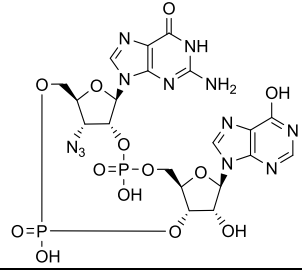
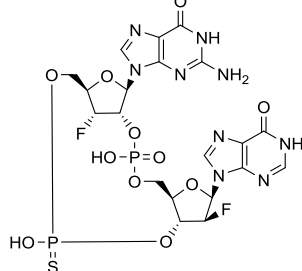
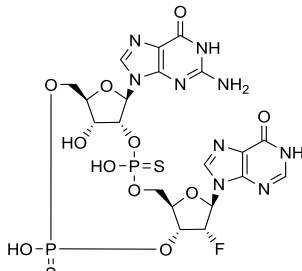
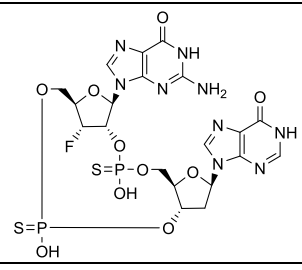
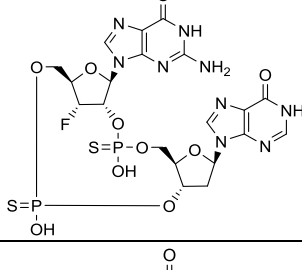
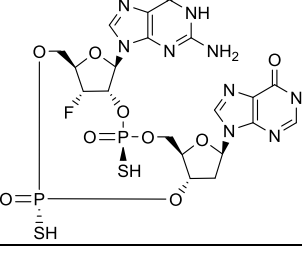


Приклади 291-348 у нижченаведеній таблиці 11 одержували згідно із процедурами, описаними вище в Прикладі 290, із зазначеної вихідної сполуки ("Вих. спол.").

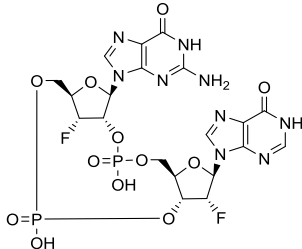
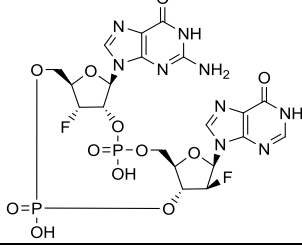
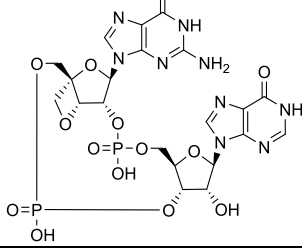
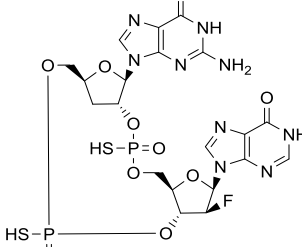
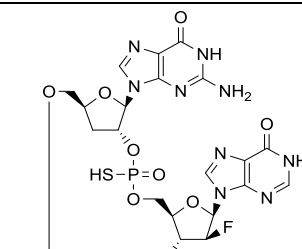
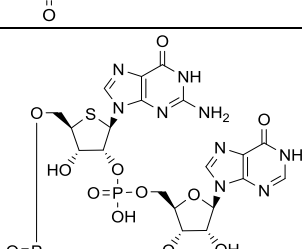
Таблиця 11

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>	Вих. спол.
291		9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфацикло-тетрадецин-14-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	642	3
292		9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-7-(6-аміно-9Н-пурін-9-іл)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфацикло-тетрадецин-14-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	660	4
293		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурін-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	676	2
294		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурін-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	660	21
295		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурін-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидафосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурін-6-он	676	7

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>	Вих. спол.
296		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	708	90
297		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	708	89
298		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	708	91
299		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 4)	708	92
300		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10,15-тригідроксі-14-(6-гідрокси-9H-пурин-9-іл)-2,10-діоксидоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	676	5
301		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-2,10,15-тригідроксі-14-(6-гідрокси-9H-пурин-9-іл)-16-метокси-2,10-діоксидоктагідро-12H-5,8-метанофурос[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	688	13

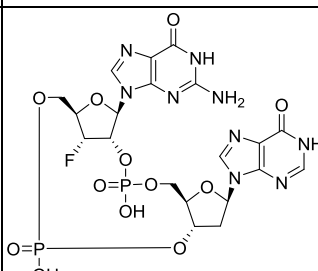
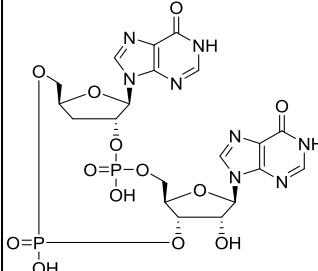
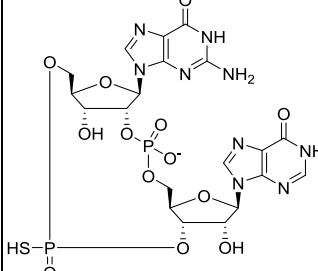
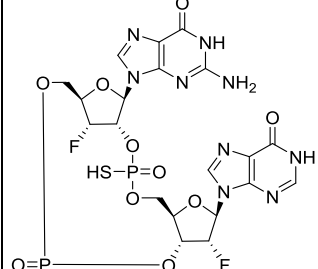
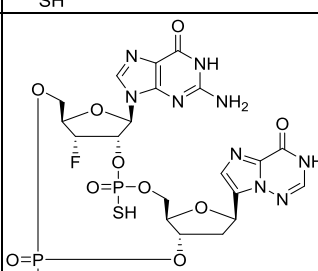
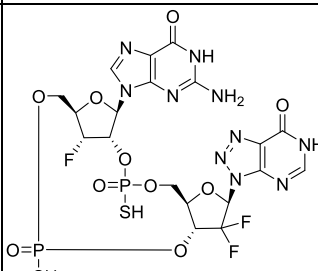
Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>	Вих. спол.
302		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-16-азидо-2,10,15-тригідрокси-14-(6-гідрокси-9Н-пурин-9-іл)-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	699	14
303		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідроксі-10-оксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2-сульфідооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	694	143
304		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15-фтор-2,10,16-тригідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	708	81
305		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10-дигідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	692	120
306		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10-дигідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	692	118
307		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10-дигідроксі-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 3)	692	117

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>	Вих. спол.
308		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, -8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 1)	710	247
309		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 2)	710	245
310		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 3)	710	246
311		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфідоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он (Діастереомер 4)	710	244
312		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-15-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	660	25
313		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15aS)-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	642	27

Приклад	Структура	Назва	Маса [M- H] <sup>-</sup>	Вих. спол.
314		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	678	23
315		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	678	26
316		2-аміно-9-[(2aR, 6aS, 7R, 8R, 9aR, 14R, 14aS, 15R)-5,7,12-тригідрокси-5,12-діоксидо-8-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)гексагідро-6aH-2a, 14-(епоксиметано)фуоро[3,2-d]оксето[2,3-k][1,3,7,9,2,8]-тетраоксиадифосфацикло-тридецин-15(2H, 3H)-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	686	17
317		2-аміно-9-[(2R, 5S, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-15-фтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	692	130
318		2-аміно-9-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-15-фтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксиадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	692	131
319		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16S)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-і][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	690	11

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>	Вих. спол.
320		3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	693	133
321		8-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14S, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10,15,16-тетрагідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-14-іл]піразоло-[1,5-a][1,3,5]триазин-4(3H)-он	674	54
322		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15-хлор-2,10,16-тригідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)октагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он	692	15
323		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8R, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	724	97
324		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	724	99
325		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-16-гідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуру[3,2-і][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 3)	724	96

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>-</sup>	Вих. спол.
326		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	711	130
327		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	711	128
328		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 3)	711	127
329		2-аміно-9-[(2R, 5R, 7R, 8S, 10R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 1)	710	144
330		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6H-пурин-6-он (Діастереомер 2)	710	145
331		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофуоро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксацифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	711	147

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>	Вих. спол.
332		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-16-фтор-2,10-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)октагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	660	22
333		9,9'-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS)-2,10,15-тригідрокси-2,10-діоксидооктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7,14-дііл]біс(1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он)	643	50
334		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15R, 15aS, 16R)-10,15,16-тригідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2-сульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	690	38
335		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15R, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	710	260
336		7-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aS, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-16-фтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-14-іл]імідазо[2,1-ф][1,2,4]триазин-4(3Н)-он (Діастереомер 1)	692	249
337		3-[5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	729	165



Приклад	Структура	Назва	Маса [M- H] <sup>-</sup>	Вих. спол.
338		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-15,15,16-трифтор-2,10-діоксидо-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	729	167
339		2-аміно-9-[(5R, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15-фтор-2,16-дигідрокси-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-10-сульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,9,11,6,2,10]-тетраоксатіадифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-1,9-дигідро-6Н-пурин-6-он	708	266
340		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-15-фтор-2,10-діоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигідро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	694	181
341		5-аміно-3-[(5S, 7R, 8R, 12aR, 14R, 15S, 15aR)-15-фтор-2,10-діоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигідро-3Н-[1,2,3]триазоло[4,5-д]піримідин-3-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	694	182
342		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	711	199
343		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9Н-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12Н-5,8-метанофуоро[3,2-І][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацкло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7Н-[1,2,3]-триазоло[4,5-д]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	711	197

Приклад	Структура	Назва	Маса [М-Н] <sup>+</sup>	Вих. спол.
344		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофууро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	712	200
345		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(7-оксо-6,7-дигідро-3H-[1,2,3]триазоло[4,5-d]піримідин-3-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофууро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	712	201
346		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофууро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 1)	695	279
347		3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16R)-7-(2-аміно-6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-15,16-дифтор-2-гідрокси-2,10-діоксидо-10-сульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофууро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-14-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он (Діастереомер 2)	695	280
348		5-аміно-3-[(5R, 7R, 8S, 12aR, 14R, 15S, 15aR, 16S)-15,16-дифтор-2,10-діоксидо-14-(6-оксо-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)-2,10-дисульфанілоктагідро-12H-5,8-метанофууро[3,2-l][1,3,6,9,11,2,10]-пентаоксидифосфацикло-тетрадецин-7-іл]-3,6-дигідро-7H-[1,2,3]-триазоло[4,5-d]піримідин-7-он	711	179

# БІОЛОГІЧНА ОЦІНКА

Окремі сполуки, описані в Прикладах, визначали як агоністи STING шляхом демонстрації їх зв'язування з білком STING з EC<sub>50</sub>, що дорівнює 20 мкМ або менше, у біохімічному аналізі конкурентного зв'язування [<sup>3</sup>H]-cGAMP з STING (використовуючи STING або HAQ, або дикого типу (WT)) і шляхом демонстрації продукування інтерферону з індукцією 5 % або більше люмінесценції при 30 мкМ у секретії INF-β в THP1-клітинному аналізі. Надані нижче методи описують кожний із цих аналізів.

## Синтез [<sup>3</sup>H]-cGAMP

2,3 мл буферного розчину, що містить 80 мМ тріс-Cl, 200 мМ MgCl<sub>2</sub> і 20 мМ NaCl, додавали в 50 мл пластикову пробірку Amicon з наступним додаванням 0,32 мл 10 мМ водн. розчину GTP.

Потім додавали розчин [ $^3\text{H}$ ]АТР (21 Кю/ммол, 45 мКю) в 0,5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ , після чого додавали 1 мл з 1 мг/мл розчину ДНК (ДНК-активатор з сім'яників оселедця, Sigma, № D6898) і 53 мкл 47 мМ розчину ферменту cGAS. Додавали додаткову кількість  $\text{H}_2\text{O}$  для доведення загального об'єму до 10 мл.

5 Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при 37 °C, і потім відразу додавали в центрифугальну пробірку Amicon Ultra-15 10K і центрифугували протягом 1 години при 4000g. Потім зібраний розчин очищали на напівпрепаративній колонці Mono Q, використовуючи наступні мобільні фази:

A: 0,05M тріс-Cl з рН 8,5, доведений 1M NaOH,

10 B: 0,05M тріс-Cl, 0,5M NaCl з рН 8,5, доведений 1M NaOH.

Гradient: 100 % A протягом 5 хв., за яким ішов лінійний gradient 50:50 (A:B) протягом 25 хв., 3 мл/хв., 254 нм.

Зібрані фракції продукту зливали разом, і загальний об'єм доводили до 30 мл буфером A. [ $^3\text{H}$ ]-cGAMP із загальним виходом 15,5 мКю виділяли з радіохімічною чистотою 98,0 % з питомою активністю 21,5 Кю/ммол.

15 Фермент cGAS

Рекомбінантний ДНК-вектор хімічно синтезували для експресії укороченого людського ферменту cGAS (залишки 161-522). Для експресії і очищення амінокінець містить гексагістидинову мітку, мітку SUMO і сайт розщеплення TEV. Здійснювали надекспресію рекомбінантного ферменту в компетентних клітинах Rosetta™ 2(DE3) Single (Novagen). Афінне очищення здійснювали, використовуючи гель HIS-Select HF Nickel Affinity (Sigma) з наступною

гель-фільтраційною хроматографією, використовуючи препаративну колонку Hi-Load 26/60 Superdex200 (GE Healthcare). Фракції об'єднували, концентрували, швидко заморожували в

рідкому азоті і зберігали при -80 °C до наступного використання в аналізі.

25 Приклад 349: аналіз зв'язування на фільтрах з [ $^3\text{H}$ ]-cGAMP (HAQ STING)

Здатність сполук зв'язувати STING визначали кількісно по здатності конкурувати зі збагаченим тритієм cGAMP-лігандом за зв'язування з мембраною з рецептором STING людини, використовуючи аналіз зв'язування на фільтрі з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовували рецептор STING, одержаний з мембран Trichoplusia ni клітин (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, [www.expressionsystems.com](http://www.expressionsystems.com)), які забезпечували надекспресію повнорозмірного HAQ STING, одержаного в місцевій лабораторії, і збагачений тритієм cGAMP-ліганд, також очищений у лабораторії.

Основний протокол аналізу фільтрації HAQ STING був наступним.

35 Сполуки послідовно титрували за допомогою Hamilton STARPlus CORE в 96-ямковому планшеті (Greiner, № 651201), використовуючи формат 1:3 ефекту дози по десяти точках. Після одержання сполуки приготувляли 2,2 мкг/мл робочу концентрацію мембрани з STING (SEQ ID NO:2) шляхом розведення концентрованої мембрани в аналітичному буфері (1×PBS; Invitrogen, № SH30028.02) і гомогенізації 7х, використовуючи ручний гомогенізатор тканин (Wheaton, № 357546). Потім у кожну ямку 96-ямкового поліпропіленового планшета із глибокими ямками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручну додавали по 148 мкл приготовленої мембрани. Після додавання мембрани у відповідну ямку додавали по 2 мкл або відтитрованої тестованої сполуки, контроль DMSO (Sigma, № 276855), або контроль охолодженого cGAMP (приготовленого в лабораторії), використовуючи Biomek FX. Потім виконували попередню інкубацію сполуки і мембрани протягом 60 хв. при RT, забезпечуючи рівноважне зв'язування

45 сполуки. Після досягнення рівноваги приготувляли 8 нМ розчин [ $^3\text{H}$ ]-cGAMP-ліганду шляхом розведення аналітичним буфером, і потім у кожну ямку аналітичного планшета вручну додавали по 50 мкл цього робочого розчину. Потім планшети інкубували при RT протягом 60 хв., і потім вміст кожного аналітичного планшета фільтрували через 96-ямковий GF/B фільтрувальний планшет (PerkinElmer, № 6005250), використовуючи харвестер клітин TomTec MachIII, що містить 20 мМ HEPES-буфер (Fisher Scientific, № BP299500). Потім фільтрувальні планшети сушили при 55 °C протягом 30 хв., використовуючи піч VWR під тиском, перед

50 додаванням у кожну ямку по 30 мкл сцинтиляту Ultima GoldF. Після чого вимірювали рівні тритію в кожній реакційній ямці за допомогою планшет-рідера PerkinElmer TopCount.

Після нормалізації відносно контролів обчислювали відсоток активності для кожної концентрації сполуки шляхом вимірювання кількості радіоактивності, що залишилася. Графік відсотка активності залежно від log концентрації сполук апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння ефекту дози для обчислення значень  $\text{EC}_{50}$ .

Кінцеві умови реакції були наступними:

Сполука	Об'єм (мкл)	Кінцева концентрація
Мембрана STING	148	1,5 мкг/мл
[ <sup>3</sup> H]-cGAMP	50	2,0 нМ
Низький контроль (холодний cGAMP)	2	10 мкМ
Тестована сполука/DMSO	2	10 мкМ

Концентрації тестованих сполук були наступними: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 і 0,001 мкМ з 1,0 % залишковим DMSO.

#### 5 Створення повнорозмірного вірусу з STING (HAQ)

Вірус, що містить STING, одержували на основі бакуловірусної системи комах. Клітини *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) розбавляли до  $5 \times 10^5$  клітин/мл у середовищах Sf-900II SFM (Life Technologies, № 10902088) без антибіотиків. Клітинну суспензію додавали в кожну ямку обробленого 6-ямкового планшета (2 мл на ямку, усього  $1 \times 10^6$  клітин), і забезпечували адгезію клітин протягом щонайменше 30 хв. До того часу, приготувляли 1 мл суміші для спільної трансфекції шляхом об'єднання 500 нг ДНК HAQ STING [STING(1-379)R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1] (синтез Genewiz) з 1 мл середовища Sf-900II SFM, що містять 10 мкл реагенту Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) і 100 нг лінеаризованої ДНК бакуловірусу з видаленими v-cath/chiA з вірусного кістяка BestBac 2.0 (Expression Systems, № 91-002). Суміші для трансфекції інкубували протягом 30 хв. Після інкубації обережно видаляли середовище з 6-ямкового планшета з клітинами, що прикріпилися, і додавали по 1 мл сумішей для трансфекції (1 мл на ямку), і планшет поміщали у вологий інкубатор при 27 °C. Наступного дня в кожну ямку 6-ямкового планшета додавали по 1 мл середовища Sf-900II SFM (без антибіотиків). Після додавання середовища клітини інкубували із ДНК (SEQ ID NO:3) при 27 °C протягом 5-7 днів для одержання вірусного маточного розчину P0. Для одержання вірусного маточного розчину P1 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P0 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (висівання яких із густиною  $5 \times 10^5$  клітин/мл здійснювали за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину (Invitrogen, № 15710072). Потім інфіковані клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ118). На 3-й день культури P1 підраховували за допомогою ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для підтвердження того, що відбулося інфікування (розмір клітин  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 85-95 %). Культури збирали в 50 мл конічні пробірки і центрифугували при  $2000 \times g$  протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P1 переливали в чисті 50 мл центрифугальні пробірки, а осаді клітин P1, що залишилися, використовували для одержання клітин комах, інфікованих бакуловірусом (BIIC), відповідно до затвердженої в лабораторії SOP. Самостійно приготувляли середовища для кріоконсервації, які містять середовище Sf-900II SFM з 10 % інактивованої нагріванням FBS, 10 % DMSO (Sigma, № D2650) і 5 мкг/мл гентаміцину, які стерилізували через 0,22 мкМ фільтр безпосередньо перед використанням. Осаді клітин P1 ресуспендували до густини  $2 \times 10^7$  клітин/мл і аліквотували в кріопробірки (1 мл на флакон). Кріопробірки поміщали в морозильні камери Mr. Frosty O/N при -80 °C і наступного дня переносили в рідкий азот для тривалого зберігання. Для одержання вірусного маточного розчину P2 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P1 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (висівання яких із густиною  $5 \times 10^5$  клітин/мл здійснювали за день до зараження для одержання їх подвоєння протягом ночі) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину. Ці клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. перед збиранням маточного матеріалу P2 шляхом центрифугування при  $2000 \times g$  протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P2 виливали і відкидали, а осаді клітин P2 використовували для одержання P2 BIIC згідно з описаним вище протоколом. Протокол одержання бакуловірусу підтверджували згідно з процедурою для P1/P2 BIIC з титрами  $2 \times 10^9$  БУО/мл ( $2 \times 10^7$  клітин/мл  $\times$  100 БУО/клітину).

#### Експресія повнорозмірного STING (HAQ)

Для створення мембран STING протягом ночі ампліфікували BIIC P1/P2 шляхом додавання розморожених BIIC до клітин Sf21, висіяних із густиною  $1,0 \times 10^6$  клітин/мл. Цей об'єм BIIC, використовуваний для зараження культури, розраховували, виходячи з передбачуваного титру BIIC  $2 \times 10^9$  БУО/мл для досягнення MOI=10 у нічній ампліфікації. Після культивування протягом ночі клітини підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітини  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 80-90 %). Об'єм інфікованих клітин Sf21 з нічної ампліфікації, використовуваний для зараження

великих кількостей експресуючих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, [www.expressionsystems.com](http://www.expressionsystems.com)), висівали із густиною  $1,0 \times 10^6$  в ESF921 SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину, при MOI=2,0, розрахований, виходячи з: 100 БУО/інфіковані клітини Sf21. Клітини залишали для експресії на 48 год. при 27 °C перед збиранням клітин, осаджених центрифугуванням при 3400×g протягом 10 хв. при 4 °C. Клітини T.ni підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітини  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 80-90 %) до збирання врожаю.

Створення мембрани з повнорозмірним STING (HAQ)

Реагенти маточного буфера:

1) 1M HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035,  
2) 5M NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L,  
3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML,  
4) таблетки з повним набором інгібіторів протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001,

5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702.

Буфер для лізису [25 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM  $MgCl_2$ , 20 mM KCl (бензоназа 1:5000, таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] додавали до осаджених клітин, експресуючих повнорозмірний STING (HAQ), одержаний вище, у кількості 5 мл буфера для лізису/г клітинного осаду. Осад ресуспендували і гомогенізували двадцять разів за допомогою гомогенізатора Wheaton Dounce для руйнування клітинної мембрани. Потім гомогенізований лізат пропускали через мікрофлюїдизатор Emulsiflex-C5 під тиском, близьким до 5000 psi (340,23 атм.). Ресуспендований осад центрифугували при 36000 об./хв. (100 000×g) у роторі 45Ti в ультрарapid центрифугузі протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Потім осад ресуспендували в промивальному буфері [25 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM  $MgCl_2$ , 20 mM KCl, 1M NaCl (таблетка з повним набором інгібіторів протеаз)/50 мл] в об'ємі, що дорівнює 50 мл осаду/центрифугальну пробірку. Потім суміш осаду/промивальний буфер гомогенізували, використовуючи скляний гомогенізатор на льоду (20 штрихів) з наступним центрифугуванням при 36000 об./хв. протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли, етап промивання повторювали ще раз. Одержану мембрану ресуспендували в 20 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 10 % гліцерин, з інгібіторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацію білка вимірювали за допомогою аналізу Бредфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), збагачення білком визначали методом SDS-PAGE і підтверджували вестерн-блот-аналізом. Ресуспендовані мембрани зберігали при -80 °C.

Амінокислотна послідовність повнорозмірного HAQ STING [STING(1-379)R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8]:

MPHSSLHPSIPCRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLLNGVCS  
LAEELHHIHSRYRGSYWRTVRACLGCP LRRGALLLSIYFYSLPNAVGPFTWMLALLGLSQALNILL  
GLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARITYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPL  
DCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTADRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMS  
QYSQAGFSREDRLQAKLFCQTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKE  
EVTVGSLKTSAPVSTSTMSQEPPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFQGGPH  
HHHHHHH (SEQ ID NO:2).

Послідовність плазмідної ДНК для повнорозмірного HAQ [STING(1-379)R71H, G230A, H232R, R293Q-GG-AviTag-GS-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

GGAACGGCTCCGCCCACTATTAATGAAATTAATAAATTTCAATTTTAAAAAACGCAGCAAGAGA  
AACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAACAAGAT  
TAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCG  
GTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTGTTACATTTGCAACGCTGGTTTCGTGTGCCAAGTGT  
GAAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGTGTGGGTGA  
AGTCATGCATCTTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCAACCAAACTGCCAAAAAATGAAAAC  
TGTCGACAAGCTCTGTCCGTTTGCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTGTAATTATTGAAT  
AATAAAACAATTATAAATGCTAAATTTGTTTTTATTAACGATACAAACCAACGCAACAAGAACAT  
TTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTAATATTTAAATCATTTTC  
AAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCTGTCT  
TCTTCTTCGTATTCCTTCTCTTTTTCATTTTCTCTTCATAAAATTAACATAGTTATTATCGTATCC  
ATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTGTTGTCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGT  
GTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGG  
AGTGTGTTGCTTTAATTATTAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATAT  
GTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAAC  
ATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTG

TCTGCGAGCAGTTGTTTTGTTGTTAAAAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCAC  
 AAACCTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAATGAT  
 AACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTTCGTAACAGTTTTTGTAAATAAAAAAACCTATAA  
 ATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCCAGGGGTCACGGGGC  
 5 CCAGAAGGCAGCCTTGTTTCTGCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCTTTGGGGGCTAGGAGAGCC  
 ACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTA  
 AACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCACCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTAC  
 TGGAGGACTGTGCGGGCCTGCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCC  
 ATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAAATGCGGTGCGCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCT  
 10 GGGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTC  
 TGCAGTGTGTGAAAAAGGGAATTTCAACGTGGCCCGATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGA  
 TATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCGATTCGAACCTACAATCAGCATTACAACAA  
 CCTGCTACGCGGTGCACTGAGCCAGCGCTGTATATTCTCCTCCCATTTGGAATGTGGGGTGCCT  
 GATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTGCTTCTGGAATAAACTGCCCCAGCAGACCGCTG  
 15 ACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGCTTCTGGAGAACGGGCA  
 GCGGGCGGGCACCTGTGTCTGAGTACGCCACCCCTTGCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAA  
 TACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAACTCTTCTGCCAGACAC  
 TTGAGGACATCCTGGCAGATGCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGA  
 ACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCGCTGTCCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCGGCAGGAGGA  
 20 AAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCAGTACCTCCACGATGTCC  
 CAAGAGCCTGAGCTCCTCATCAGTGAATGGAAAAGCCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTG  
 GCGGTGGCCTGAACGACATCTTCAAGCCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGT  
 GCTGTTCCAGGGCCCCACACCACCATCATCACCATCACCATTAATGAGCGGCCGCACTCGAGCAC  
 CACCACCACCACCTAACCTAGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATT  
 25 TATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTAATAATTCAT  
 TAAATTTATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCT  
 GAATTTAAATATTAATCCTCAATAGATTTGTAAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGT  
 TTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTTGCCAAATCT  
 30 TGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTGATATTCTGTTTGTGTTTGTGTTTGTAAATAAAGGTTTCGACGTCG  
 TTCAAATATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTGCTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAA  
 ACACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGT  
 CGTCGTCCCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACG  
 CCTATTAATTGTGTGCGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTATTTCT  
 TGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACGT  
 35 TAGAAAGCATGGTGCAGGCGGTGTTAATCTTACAGCGGCAAACTACTAATGGCGGCGGTGG  
 TGGAGCTGATGATAAATCTACCATTGCTGGAGGCGCAGCGGGGCTGGCGGGGAGGCGGAG  
 GCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGCGGTTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGT  
 CGGCACCTCAACTATTGTAAGTTTTCGGGCGCGGTTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTG  
 CGATTTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTGCTCTAAAGGTGCAGCGGGTTGA  
 40 GGTTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGGA  
 GGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAATTTGTTCT  
 GGTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCGCTGGCTGCACAACGGAA  
 GGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGGAATACAAATC  
 GTAAAAATCTGCTATAAGCATTGTAATTTGCTATCGTTTACCGTGCCGATATTTAACAACCGCTC  
 45 AATGTAAGCAATTGTATTGTAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCGCACGCCGATAACA  
 AGCCTTTTCAATTTTACTACAGCATTGTAGTGCCGAGACACTTCGCTGTGCTGAGGTTTAAACG  
 CTTCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTGCTTCCGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTC  
 AAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAA  
 GGCCAGCAAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGC  
 50 CCCCCTGACGAGCATCACAAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTAT  
 AAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCT  
 TACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTA  
 GGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCA  
 GCCCAGCCGCTGCGCCTTATCCGGTAACATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA  
 55 TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACA  
 GAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCT  
 GCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAAACAAACCCGCT  
 GGTAGCGGTGGTTTTTTTTGTTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAGA  
 TCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGG  
 60 TCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAAGTAAATCAAT

CTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTC  
 AGCGATCTGTCTATTTTCGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATAC  
 GGGAGGGCTTACCATCTGGCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACC GGCTC  
 CAGATTTATCAGCAATAAACAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAGTGGTCCTGCAACTTT  
 5 ATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTTCGCCAGTTAATA  
 GTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCT  
 TCATTCAGTCTCCGTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGC  
 GGTTAGTCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTATCACTCATGG  
 10 TTATGGCAGCACTGCATAATTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTG  
 AGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGTC  
 AATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAAGTAAAAAGTGCTCATCTTGGAAAAACGTTCTT  
 CGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTTCGATGTAACCCACTCGTGC  
 ACCCAACTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTTACCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAACAGGAAGGC  
 AAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTTT  
 15 CAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGA  
 AAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAG  
 CGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGC  
 CCTAGCGCCCCGCTCCTTTTCGCTTTTCTTCCCTTCTTCTCGCCACGTTCCGCCGCTTTCCCCGTC  
 AAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAA  
 20 AAAGTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTT  
 GACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTA  
 TCTCGGTCTATTCTTTTATTTATAAGGGATTTTGCCGATTTCCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGC  
 TGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTTAAACAAAATATTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATT  
 CAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA (SEQ ID  
 25 NO:3).

Конкретні сполуки за винаходом оцінювали в аналізі *in vitro* зв'язування HAQ STING, як описано вище. У наведеній нижче таблиці показані біологічні дані для цих сполук у вигляді значень EC<sub>50</sub>.

Таблиця 12

Аналіз зв'язування HAQ STING на фільтрах з [<sup>3</sup>H]-cGAMP

Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)
Приклад 1	<1	Приклад 55	55,3	Приклад 134	<1
Приклад 2	1,3	Приклад 56	89,4	Приклад 135	253,4
Приклад 3	257,1	Приклад 57	437,9	Приклад 136	3,7
Приклад 4	22	Приклад 58	3,1	Приклад 137	11,4
Приклад 5	1,1	Приклад 59	11,8	Приклад 138	738,8
Приклад 6	<1	Приклад 60	42,5	Приклад 139	<1
Приклад 7	1,2	Приклад 61	18,2	Приклад 140	12,9
Приклад 8	13,6	Приклад 66	117,1	Приклад 141	<1
Приклад 9	7,2	Приклад 67	6,4	Приклад 142	6,2
Приклад 10	4,9	Приклад 68	63,8	Приклад 143	1,05
Приклад 11	1,2	Приклад 69	<1	Приклад 144	<1
Приклад 12	<1	Приклад 70	2	Приклад 145	<1
Приклад 13	1,5	Приклад 71	<1	Приклад 146	5,6
Приклад 14	<1	Приклад 72	<1	Приклад 147	1,4
Приклад 15	378,1	Приклад 73	834	Приклад 148	33,3
Приклад 16	12,4	Приклад 74	5,8	Приклад 149	8,4
Приклад 17	121	Приклад 75	2,6	Приклад 150	<1
Приклад 18	53,9	Приклад 76	75,4	Приклад 151	<1
Приклад 19	173	Приклад 77	160,5	Приклад 152	<1
Приклад 20	<1	Приклад 78	14,6	Приклад 244	156,6
Приклад 21	1,3	Приклад 79	103,2	Приклад 245	2,7
Приклад 22	4822	Приклад 80	1,3	Приклад 246	21,3
Приклад 23	<1	Приклад 81	<1	Приклад 247	<1
Приклад 24	2,4	Приклад 82	21,5	Приклад 290	2,5
Приклад 25	3,4	Приклад 83	3,7	Приклад 291	64,7

Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)
Приклад 26	<1	Приклад 85	<1	Приклад 292	2,6
Приклад 27	1,3	Приклад 86	<1	Приклад 293	1,9
Приклад 28	18,7	Приклад 87	<1	Приклад 294	6,6
Приклад 30	91	Приклад 88	<1	Приклад 295	29,6
Приклад 31	94	Приклад 89	8272	Приклад 296	4,1
Приклад 32	11,1	Приклад 90	1,7	Приклад 297	<1
Приклад 33	11,9	Приклад 91	15,8	Приклад 298	52,9
Приклад 34	24,6	Приклад 92	114	Приклад 299	1325
Приклад 35	7,9	Приклад 93	<1	Приклад 300	5,1
Приклад 36	21,5	Приклад 94	24,6	Приклад 301	4,8
Приклад 37	619,6	Приклад 95	13,9	Приклад 302	2,3
Приклад 38	3	Приклад 96	5,3	Приклад 303	<1
Приклад 69	<1	Приклад 97	<1	Приклад 304	3,3
Приклад 70	2	Приклад 98	1,8	Приклад 305	326,2
Приклад 71	<1	Приклад 99	<1	Приклад 306	3,6
Приклад 72	<1	Приклад 100	16,7	Приклад 307	<1
Приклад 73	834	Приклад 101	8	Приклад 308	1,6
Приклад 74	5,8	Приклад 102	<1	Приклад 309	4
Приклад 39	24,4	Приклад 117	1	Приклад 310	27,6
Приклад 40	3,2	Приклад 118	1,4	Приклад 311	1595
Приклад 41	11,8	Приклад 119	17,8	Приклад 312	122,5
Приклад 42	15,2	Приклад 120	45,1	Приклад 313	210,6
Приклад 43	162,2	Приклад 121	<1	Приклад 314	<1
Приклад 44	17,1	Приклад 123	5,1	Приклад 315	49,9
Приклад 45	24,8	Приклад 124	<1	Приклад 316	2324
Приклад 46	11,7	Приклад 125	21,7	Приклад 317	<1
Приклад 47	39,2	Приклад 126	9,7	Приклад 318	6,2
Приклад 48	1,2	Приклад 127	24,4	Приклад 319	7,3
Приклад 49	30	Приклад 128	<1	Приклад 320	6,3
Приклад 50	2,7	Приклад 129	88,6	Приклад 321	112,2
Приклад 51	287,1	Приклад 130	<1	Приклад 322	68,8
Приклад 52	1,5	Приклад 131	2,4	Приклад 332	8,2
Приклад 53	1,7	Приклад 132	25,9	Приклад 333	45,9
Приклад 54	<1	Приклад 133	61,4		

Приклад 350: аналіз зв'язування (WT STING) на фільтрах з [<sup>3</sup>H]-сGAMP

Здатність сполук зв'язувати STING визначали кількісно по їх здатності конкурувати зі збагаченим тритієм сGAMP-лігандом за зв'язування з мембраною, що містить рецептори STING, в аналізі зв'язування на фільтрі з радіоактивністю. В аналізі зв'язування використовували рецептор STING, одержаний з мембран *Trichoplusia ni* клітин (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, [www.expressionsystems.com](http://www.expressionsystems.com)), що забезпечують надекспресію повнорозмірного WT STING, одержаного в лабораторії, і збагачений тритієм сGAMP-ліганд, також одержаний у лабораторії.

Основний протокол аналізу фільтрації WT STING був наступним.

16 нМ ліганду [<sup>3</sup>H]-сGAMP одержували шляхом розведення в аналітичному буфері, і 50 мкл цього робочого розчину вручну додавали в кожну ямку аналітичного планшета. Після додавання ліганду у відповідні ямки за допомогою Biomek FX додавали 2 мкл або відтитрованої тестованої сполуки, контрольний DMSO (Sigma, № 276855), або контроль холодного сGAMP (приготовлений у лабораторії). Серійно титровану сполуку одержували за допомогою приладу Hamilton STARPlus CORE в 96-ямковому планшеті (Greiner, № 651201), використовуючи формат 1:3 ефекту дози по 10 точках. Після додавання сполуки одержували 2,2 мкг/мл робочу концентрацію мембрани з STING (SEQ ID NO:4) шляхом розведення концентрованої мембрани в аналітичному буфері (1×PBS, Invitrogen, № SH30028.02) і гомогенізації 7× за допомогою ручного гомогенізатора тканин (Wheaton, №357546). Потім у кожну ямку 96-ямкового поліпропіленового планшета із глибокими ямками (Fisher Scientific, № 12-566-121) вручну додавали по 148 мкл цієї приготовленої мембрани. Потім сполуку, ліганд і мембрану інкубували протягом 60 хв. при RT перед фільтруванням вмісту кожного аналітичного планшета через 96-ямковий фільтрувальний планшет GF/B (PerkinElmer, № 6005250), використовуючи харвестер



клітин TomTec MachIII, що містить 20 мМ буфера HEPES (Fisher Scientific, № BP299500). Потім фільтрувальні планшети сушили при 55 °C протягом 30 хв., використовуючи піч VWR під тиском перед додаванням по 30 мкл сцинтиляту Ultima GoldF у кожен ямку. Після цього в кожній реакційній ямці вимірювали рівні тритію за допомогою планшет-рідера PerkinElmer TopCount.

Після нормалізації по контролю процентну активність для кожної концентрації сполуки розраховували шляхом вимірювання кількості радіоактивності, що залишилася. Графік процентної активності залежно від log концентрації сполук апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння ефекту дози для обчислення значень EC<sub>50</sub>.

Кінцеві умови реакції були наступними:

Компонент	Об'єм (мкл)	Кінцева концентрація
Мембрана з STING	148	1,5 мкг/мл
[ <sup>3</sup> H]-сGAMP	50	4,0 нМ
Низький контроль (холодний сGAMP)	2	10 мкМ
Тестована сполука/DMSO	2	10 мкМ

Тестовані концентрації сполук були наступними: 20,000, 637,00, 2,200, 0,740, 0,247, 0,082, 0,027, 0,009, 0,003 і 0,001 мкМ з 1,0 % залишковим DMSO.

Створення вірусу з повнорозмірним STING (WT)

Вірус, що містить STING, створювали на основі системи бакуловірусу в клітинах комах. Клітини *Spodoptera frugiperda* Sf21 (Kempbio, Inc.) розбавляли до  $5 \times 10^5$  клітин/мл у середовищах Sf-900II SFM (Lifetechnologies, № 10902088) без антибіотиків. Клітинну суспензію додавали в кожен ямку обробленого 6-ямкового планшета (2 мл на ямку, усього  $1 \times 10^6$  клітин), і забезпечували адгезію клітин протягом щонайменше 30 хв. До того часу, приготували 1 мл суміші для спільної трансфекції шляхом об'єднання 500 нг WT STING [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1] (Genewiz custom synthesis) з 1 мл середовища Sf-900II SFM, що містять 10 мкл реагенту Cellfectin® II (Invitrogen, № 10362100) і 100 нг лінеаризованої ДНК бакуловірусу з видаленими v-cath/chiA, вірусний кістяк BestBac 2,0 (Expression Systems, № 91-002). Суміші для трансфекції інкубували протягом 30 хв. Після інкубації обережно видаляли середовище з 6-ямкового планшета з клітинами, що прикріпилися, і додавали по 1 мл сумішей для трансфекції (1 мл на ямку), і планшети поміщали у вологий інкубатор при 27 °C. Наступного дня в кожен ямку 6-ямкового планшета додавали по 1 мл середовища Sf-900II SFM (без антибіотиків). Після додавання середовища клітини інкубували із ДНК [(SEQ ID NO:5) і лінеаризованим вірусним кістяком BestBac 2,0] при 27 °C протягом 5-7 днів для одержання вірусного маточного розчину P0. Для одержання вірусного маточного розчину P1 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P0 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (висівання яких із густиною  $5 \times 10^5$  клітин/мл виконували за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину (Invitrogen, № 15710072). Потім інфіковані клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. (ATR Biotech Multitron Infors HT, № AJ118). На 3-й день культури P1 підраховували за допомогою ViCell XR (Beckman Coulter Life Sciences, № 383556) для підтвердження того, що відбулося інфікування (розмір клітин  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 85-95 %). Культури збирали в 50 мл конічні пробірки і центрифугували при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P1 переливали в чисті 50 мл центрифугальні пробірки, а осаді клітин P1, що залишилися, використовували для одержання клітин комах, інфікованих бакуловірусом (BIC), відповідно до затвердженої в лабораторії SOP. У лабораторії приготували середовища для кріоконсервації, що містять середовище Sf-900II SFM з 10 % інактивованої нагріванням FBS, 10 % DMSO (Sigma, № D2650) і 5 мкг/мл гентаміцину, які стерилізували, пропускаючи через 0,22 мкМ фільтр безпосередньо перед використанням. Осад клітин P1 ресуспендували до густини  $2 \times 10^7$  клітин/мл і аліквотували в кріопробірки (по 1 мл на пробірку). Кріопробірки поміщали в морозильні камери Mr. Frosty O/N при -80 °C і наступного дня переносили в рідкий азот для тривалого зберігання. Для одержання вірусного маточного розчину P2 додавали по 0,5 мл вірусного супернатанту P1 до 50 мл незаражених клітин Sf21 (висівання яких із густиною  $5 \times 10^5$  клітин/мл виконували за день до зараження, щоб забезпечити однократне подвоєння) у середовищі Sf-900II SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину. Ці клітини інкубували при 27 °C протягом 3 днів при струшуванні зі швидкістю 110 об./хв. перед збиранням маточного матеріалу P2 шляхом центрифугування при 2000×g протягом 10 хв. при 4 °C. Вірусні супернатанти P2 виливали і відкидали, а осаді клітин P2 використовували для одержання P2 BIC згідно з описаним вище протоколом. Протокол

одержання бакуловірусу підтверджували згідно з процедурою для P1/P2 ВІІС з титрами  $2 \times 10^9$  БУО/мл ( $2 \times 10^7$  клітин/мл  $\times 100$  БУО/клітину).

Експресія повнорозмірного STING (WT)

Для створення мембран зі STING протягом ночі ампліфікували ВІІС P1/P2 шляхом додавання розморожених ВІІС до клітин Sf21, висіяних із густиною  $1,0 \times 10^6$  клітин/мл. Цей об'єм ВІІС, використовуваний для зараження культури, розраховували, виходячи з передбачуваного титру ВІІС  $2 \times 10^9$  БУО/мл для досягнення MOI=10 у нічній ампліфікації. Після культивування протягом ночі клітини підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітин  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 80-90 %). Об'єм інфікованих клітин Sf21 з нічної ампліфікації, використовуваний для зараження великих кількостей експресуючих *Trichoplusia ni* (T.ni; Expression Systems, кат. № 94-002F, [www.expressionsystems.com](http://www.expressionsystems.com)), висівали із густиною  $1,0 \times 10^6$  в ESF921 SFM, що містить 5 мкг/мл гентаміцину, при MOI=2,0, розрахованій на основі (100 БУО/інфіковані клітини Sf21). Клітини залишали для експресії на 48 год. при 27 °C перед збиранням клітин, осаджених центрифугуванням при 3400×g протягом 10 хв. при 4 °C. Клітини T.ni підраховували на ViCell XR для підтвердження того, що інфікування відбулося (розмір клітини  $\geq 3$  мкм більше, ніж розмір неінфікованих клітин, і життєздатність - приблизно 80-90 %) до збирання врожаю.

Одержання мембрани з повнорозмірним STING (WT)

Реагенти маточного буфера:

- 1) 1M HEPES pH 7,5, Teknova, кат. № H1035,
- 2) 5M NaCl, Sigma Aldrich, кат. № S5150-1L,
- 3) KCl, Sigma Aldrich, кат. № 319309-500ML,
- 4) таблетки з повним набором інгібіторів протеаз без EDTA, Roche Diagnostics, кат. № 11873580001,
- 5) бензоназа, Universal Nuclease, Pierce, кат. № 88702.

Буфер для лізису [25 mM HEPES, pH 7,5, 10 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM KCl (бензоназа 1:5000, таблетка з повним набором інгібіторів протеаз/50 мл)] додавали до осаджених клітин, експресуючих повнорозмірний STING (WT), одержаний вище, з розрахунку 5 мл буфера для лізису/г клітинного осаду. Осад ресуспендували і гомогенізували двадцять разів за допомогою гомогенізатора Wheaton Dounce для руйнування клітинної мембрани. Потім гомогенізований лізат пропускали через мікрофлюїдизатор Emulsiflex-C5 під тиском, близьким до 5000 psi (340,23 атм.). Ресуспендований осад центрифугували при 36000 об./хв. (100 000×g) у роторі 45Ti ультрашвидкісної центрифуги протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Потім осад ресуспендували в промивальному буфері [25 mM HEPES, pH 7,5, 1 mM MgCl<sub>2</sub>, 20 mM KCl, 1M NaCl (таблетка з повним набором інгібіторів протеаз)/50 мл] в об'ємі, що дорівнює 50 мл осаду/центрифугальну пробірку. Потім суміш осаду/промивальний буфер гомогенізували, використовуючи скляний гомогенізатор на льоду (20 штрихів), з наступним центрифугуванням при 36000 об./хв. протягом 45 хв. при 4 °C. Супернатант видаляли. Етап промивання повторювали ще раз. Одержану мембрану ресуспендували в 20 mM HEPES, pH 7,5, 500 mM NaCl, 10 % гліцерин, з інгібіторами протеаз без EDTA (1 таб./50 мл). Концентрацію білка вимірювали за допомогою аналізу Бредфорда (Bio-Rad Protein Assay, кат. № 500-0006), і збагачення білком визначали методом SDS-PAGE і підтверджували вестерн-блот-аналізом. Ресуспендовані мембрани зберігали при -80 °C.

Амінокислотна послідовність повнорозмірного STING WT [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8]:

MPHSSLHPSIPCPRGHGAQKAALVLLSACLVTWGLGEPPEHTLRYLVLHLASLQLGLLLNGVCS  
LAEELRHHHSRYRGSYWRTVRACLGCPLRRGALLLSIYFYSLPNAVGPFTWMLALLGLSQALNILL  
GLKGLAPAEISAVCEKGNFNVAHGLAWSYYIGYLRLLPELQARITYNQHYNNLLRGAVSQRLYILLPL  
DCGVDPNLSMADPNIRFLDKLPQQTGDRAGIKDRVYSNSIYELLENGQRAGTCVLEYATPLQTLFAMS  
QYSQAGFSREDRLAQKLFRTLEDILADAPESQNNCRLLIAYQEPADDSSFSLSQEVLRHLRQEEKE  
EVTVGSLKTSAPSTSTMSQPELLISGMEKPLPLRTDFSGGGLNDIFEAQKIEWHEGSLEVLFQGPH  
HHHHHHH (SEQ ID NO:4).

Послідовність плазміди з повнорозмірним WT STING [STING(1-379)H232R-gg-AviTag-gs-HRV3C-HIS8/pBAC1]:

GGAACGGCTCCGCCACTATTAATGAAATTAATAAATTCCAAATTTAAAAAACGCAGCAAGAGA  
AACATTTGTATGAAAGAATGCGTAGAAGGAAAGAAAATGTCGTCGACATGCTGAACAACAAGAT  
TAATATGCCTCCGTGTATAAAAAAATATTGAACGATTTGAAAGAAAACAATGTACCGCGCGGCG  
GTATGTACAGGAAGAGGTTTATACTAACTGTTACATTGCAAACGTGGTTTCGTGTGCCAAGTGT  
GAAACCGATGTTTAATCAAGGCTCTGACGCATTTCTACAACCACGACTCCAAGTGTGTGGGTGA  
AGTCATGCATCTTTAATCAAATCCCAAGATGTGTATAAACCAACCAAACTGCCAAAAAATGAAAC

5  
10  
15  
20  
25  
30  
35  
40  
45  
50  
55  
60

TGTCGACAAGCTCTGTCCGTTTGTCTGGCAACTGCAAGGGTCTCAATCCTATTTTGTAATTATTGAAT  
AATAAAACAATTATAAATGTCAAATTTGTTTTTATTAAACGATACAAACCAAACGCAACAAGAACAT  
TTGTAGTATTATCTATAATTGAAAACGCGTAGTTATAATCGCTGAGGTAATATTTAAAATCATTTTC  
AAATGATTCACAGTTAATTTGCGACAATATAATTTTATTTTCACATAAACTAGACGCCTTGTCTGTCT  
TCTTCTTCGTATTCCCTTCTCTTTTTCATTTTTCTCTTCATAAAAAATTAACATAGTTATTATCGTATCC  
ATATATGTATCTATCGTATAGAGTAAATTTTTTGTGTGCATAAATATATATGTCTTTTTTAATGGGGT  
GTATAGTACCGCTGCGCATAGTTTTCTGTAATTTACAACAGTGCTATTTTCTGGTAGTTCTTCGG  
AGTGTGTTGCTTTAATTATTAATTTATATAATCAATGAATTTGGGATCGTCGGTTTTGTACAATAT  
GTTGCCGGCATAGTACGCAGCTTCTTCTAGTTCAATTACACCATTTTTTAGCAGCACCGGATTAAC  
ATAACTTTCCAAAATGTTGTACGAACCGTTAAACAAAAACAGTTCACCTCCCTTTTCTATACTATTG  
TCTGCGAGCAGTTGTTTGTGTTAAAAATAACAGCCATTGTAATGAGACGCACAACTAATATCAC  
AAACTGGAAATGTCTATCAATATATAGTTGCTGATCAGATCTGATCATGGAGATAATTAATGAT  
AACCATCTCGCAAATAAATAAGTATTTTACTGTTTTCGTAACAGTTTTGTAATAAAAAAACCTATAA  
ATATAGGATCCATGCCCCACTCCAGCCTGCATCCATCCATCCCGTGTCCAGGGGTACAGGGGGC  
CCAGAAGGCAGCCTTGTTCTGTCTGAGTGCCTGCCTGGTGACCCTTTGGGGGGCTAGGAGAGCC  
ACCAGAGCACACTCTCCGGTACCTGGTGCTCCACCTAGCCTCCCTGCAGCTGGGACTGCTGTTA  
AACGGGGTCTGCAGCCTGGCTGAGGAGCTGCGCCACATCCACTCCAGGTACCGGGGCAGCTAC  
TGGAGGACTGTGCGGGCCTGCCTGGGCTGCCCCCTCCGCCGTGGGGCCCTGTTGCTGCTGTCC  
ATCTATTTCTACTACTCCCTCCCAAATGCGGTGCGCCCCGCCCTTCACTTGGATGCTTGCCCTCCT  
GGGCCTCTCGCAGGCACTGAACATCCTCCTGGGCCTCAAGGGCCTGGCCCCAGCTGAGATCTC  
TGCAGTGTGTGAAAAAGGGAATTTCAACGTGGCCCATGGGCTGGCATGGTCATATTACATCGGA  
TATCTGCGGCTGATCCTGCCAGAGCTCCAGGCCCGGATTGCAACTTACAATCAGCATTACAACAA  
CCTGCTACGGGGTGCAGTGAGCCAGCGGCTGTATATTCTCTCCATTGGACTGTGGGGTGCCT  
GATAACCTGAGTATGGCTGACCCCAACATTCGTTCTCTGGATAAACTGCCCCAGCAGACCGGTG  
ACCGTGCTGGCATCAAGGATCGGGTTTACAGCAACAGCATCTATGAGTCTCTGGAGAACCGGCA  
CGGGCGGGGCACCTGTGTCTGGAGTACGCCACCCCTTCAGACTTTGTTTGCCATGTCACAA  
TACAGTCAAGCTGGCTTTAGCCGGGAGGATAGGCTTGAGCAGGCCAAACTCTTCTGCCGGACAC  
TTGAGGACATCCTGGCAGATGCCCTGAGTCTCAGAACAACCTGCCGCCTCATTGCCTACCAGGA  
ACCTGCAGATGACAGCAGCTTCTCGCTGTCCAGGAGGTTCTCCGGCACCTGCCGCAGGAGGA  
AAAGGAAGAGGTTACTGTGGGCAGCTTGAAGACCTCAGCGGTGCCCAGTACCTCCACGATGTCC  
CAAGAGCCTGAGCTCCTCATCAGTGGAATGAAAAAGCCCTCCCTCTCCGCACGGATTTCTCTG  
GCGGTGGCCTGAACGACATCTTGAAGCCCAGAAAATCGAATGGCATGAAGGCAGCCTGGAAGT  
GCTGTTCCAGGGCCCCACACCACCATCATCACCATCACCATTAAATGAGCGGCCGCACTCGAGCAC  
CACCACCACCACCACTAACCTAGGTAGCTGAGCGCATGCAAGCTGATCCGGGTTATTAGTACATT  
TATTAAGCGCTAGATTCTGTGCGTTGTTGATTTACAGACAATTGTTGTACGTATTTTAATAATTCAT  
TAAATTTATAATCTTTAGGGTGGTATGTTAGAGCGAAAATCAAATGATTTTCAGCGTCTTTATATCT  
GAATTTAAATATTAATCCTCAATAGATTTGTAAAATAGGTTTCGATTAGTTTCAAACAAGGGTTGT  
TTTTCCGAACCGATGGCTGGACTATCTAATGGATTTTCGCTCAACGCCACAAAACCTGCCAAATCT  
TGTAGCAGCAATCTAGCTTTGTGATATTGTTTTGTGTTTTGTTTTGTAATAAAGGTTTCGACGTCTG  
TTCAAATATTATGCGCTTTTGTATTTCTTTCATCACTGTCGTTAGTGTACAATTGACTCGACGTAA  
ACACGTTAAATAGAGCTTGGACATATTTAACATCGGGCGTGTTAGCTTTATTAGGCCGATTATCGT  
CGTCGTCCCAACCCTCGTCGTTAGAAGTTGCTTCCGAAGACGATTTTGCCATAGCCACACGACG  
CCTATTAATTGTGTGGCTAACACGTCCGCGATCAAATTTGTAGTTGAGCTTTTTGGAATTATTTT  
TGATTGCGGGCGTTTTTGGGCGGGTTTTCAATCTAACTGTGCCCGATTTTAATTCAGACAACACGT  
TAGAAAGCGATGGTGCAGGCGGTGGTAACATTTAGACGGCAAATCTACTAATGGCGGCGGTGG  
TGGAGCTGATGATAAATCTACCATCGGTGGAGGCGCAGGCGGGGCTGGCGGCGGAGGCGGAG  
GCGGAGGTGGTGGCGGTGATGCAGACGGCGGTTTAGGCTCAAATGTCTCTTTAGGCAACACAGT  
CGGCACCTCAACTATTGTACTGGTTTCGGGCGCCGTTTTGGTTTGACCGGTCTGAGACGAGTG  
CGATTTTTTTTCGTTTCTAATAGCTTCCAACAATTGTTGTCTGTCTGCTAAAGGTGCAGCGGGTTGA  
GGTCCGTCGGCATTGGTGGAGCGGGCGGCAATTCAGACATCGATGGTGGTGGTGGTGGTGGG  
GGCGCTGGAATGTTAGGCACGGGAGAAAGGTGGTGGCGGCGGTGCCGCCGGTATAATTTGTTCT  
GGTTTAGTTTGTTCGCGCACGATTGTGGGCACCGGCGCAGGCGCCGCTGGCTGCACAACGGAA  
GGTCGTCTGCTTCGAGGCAGCGCTTGGGGTGGTGGCAATTCAATATTATAATTGAATACAAATC  
GTAAAAATCTGATAAGCATTGAATTTTCGCTATCGTTTACCGTGCCGATTTTAAACAACCGCTC  
AATGTAAGCAATTGTATTGTAAGAGATTGTCTCAAGCTCGGATCGATCCCCGCACGCCGATAACA  
AGCCTTTTTCATTTTTACTACAGCATTGTAGTGGCGAGACACTTCGCTGTCTGTCGAGGTTTTAAACG  
CTTCCTCGCTCACTGACTCGCTGCGCTCGGTCTCGGCTGCGGCGAGCGGTATCAGCTCACTC  
AAAGGCGGTAATACGGTTATCCACAGAATCAGGGGATAACGCAGGAAAGAACATGTGAGCAAAA  
GGCCAGCAAAAAGGCCAGGAACCGTAAAAAGGCCGCGTTGCTGGCGTTTTTCCATAGGCTCCGC  
CCCCCTGACGAGCATCACAAAATCGACGCTCAAGTCAGAGGTGGCGAAACCCGACAGGACTAT

AAAGATACCAGGCGTTTTCCCCCTGGAAGCTCCCTCGTGCGCTCTCCTGTTCCGACCCTGCCGCT  
TACCGGATACCTGTCCGCCTTTCTCCCTTCGGGAAGCGTGCGCTTTCTCATAGCTCACGCTGTA  
GGTATCTCAGTTCGGTGTAGGTCGTTTCGCTCCAAGCTGGGCTGTGTGCACGAACCCCCCGTTCA  
5 GCCCGACCGCTGCGCCTTATCCGGTAACCTATCGTCTTGAGTCCAACCCGGTAAGACACGACTTA  
TCGCCACTGGCAGCAGCCACTGGTAACAGGATTAGCAGAGCGAGGTATGTAGGCGGTGCTACA  
GAGTTCTTGAAGTGGTGGCCTAACTACGGCTACACTAGAAGGACAGTATTTGGTATCTGCGCTCT  
GCTGAAGCCAGTTACCTTCGGAAAAAGAGTTGGTAGCTCTTGATCCGGCAAACAAACCACCGCT  
GGTAGCGGTGGTTTTTTTGTGTTGCAAGCAGCAGATTACGCGCAGAAAAAAGGATCTCAAGAAGA  
10 TCCTTTGATCTTTTCTACGGGGTCTGACGCTCAGTGGAAACGAAAACTCACGTTAAGGGATTTTGG  
TCATGAGATTATCAAAAAGGATCTTCACCTAGATCCTTTTAAATTAATAAATGAAGTTTTAAATCAAT  
CTAAAGTATATATGAGTAACTTGGTCTGACAGTTACCAATGCTTAATCAGTGAGGCACCTATCTC  
AGCGATCTGTCTATTTCTGTTTCATCCATAGTTGCCTGACTCCCCGTCGTGTAGATAACTACGATAC  
GGGAGGGCTTACCATTGCCCCCAGTGCTGCAATGATACCGCGAGACCCACGCTCACCGGCTC  
CAGATTTATCAGCAATAAACCAGCCAGCCGGAAGGGCCGAGCGCAGAAAGTGGTCCTGCAACTTT  
15 ATCCGCCTCCATCCAGTCTATTAATTGTTGCCGGGAAGCTAGAGTAAGTAGTTCGCCAGTTAATA  
GTTTGCGCAACGTTGTTGCCATTGCTACAGGCATCGTGGTGTACGCTCGTCGTTTGGTATGGCT  
TCATTCAGCTCCGTTTCCCAACGATCAAGGCGAGTTACATGATCCCCCATGTTGTGCAAAAAAGC  
GGTTAGCTCCTTCGGTCTCCGATCGTTGTCAGAAGTAAGTTGGCCGCGAGTGTATCACTCATGG  
TTATGGCAGCACTGCATAATTCTCTTACTGTCATGCCATCCGTAAGATGCTTTTCTGTGACTGGTG  
20 AGTACTCAACCAAGTCATTCTGAGAATAGTGTATGCGGCGACCGAGTTGCTCTTGCCCGGCGCTC  
AATACGGGATAATACCGCGCCACATAGCAGAACTTTAAAGTGCTCATCATTGAAAACGTTCTT  
CGGGGCGAAAACTCTCAAGGATCTTACCGCTGTTGAGATCCAGTTCGATGTAACCCACTCGTGC  
ACCCAACCTGATCTTCAGCATCTTTTACTTTACCCAGCGTTTCTGGGTGAGCAAAAAACAGGAAGGC  
AAAATGCCGCAAAAAAGGGAATAAGGGCGACACGGAAATGTTGAATACTCATACTCTTCTTTTTT  
25 CAATATTATTGAAGCATTATCAGGGTATTGTCTCATGAGCGGATACATATTTGAATGTATTTAGA  
AAAATAAACAAATAGGGGTTCCGCGCACATTTCCCCGAAAAGTGCCACCTGACGCGCCCTGTAG  
CGGCGCATTAAGCGCGGCGGGTGTGGTGGTTACGCGCAGCGTGACCGCTACACTTGCCAGCGC  
CCTAGCGCCCCGCTCCTTTTCGCTTTCTTCCCTTCTTCTCGCCACGTTCCGCCGGCTTTCCCCGTC  
AAGCTCTAAATCGGGGGCTCCCTTTAGGGTTCCGATTTAGTGCTTTACGGCACCTCGACCCCAAA  
30 AAACCTTGATTAGGGTGATGGTTCACGTAGTGGGCCATCGCCCTGATAGACGGTTTTTCGCCCTTT  
GACGTTGGAGTCCACGTTCTTTAATAGTGGACTCTTGTTCCAACTGGAACAACACTCAACCCTA  
TCTCGGTCTATTCTTTGATTTATAAGGGATTTTGGCGATTTCCGGCCTATTGGTTAAAAAATGAGC  
TGATTTAACAAAAATTTAACGCGAATTTAACAAAAATTTAACGTTTACAATTTCCCATTCGCCATT  
CAGGCTGCGCAACTGTTGGGAAGGGCGATCGGTGCGGGCCTCTTCGCTATTACGCCA (SEQ ID  
35 NO:5).

Конкретні сполуки за винаходом оцінювали за допомогою описаного вище аналізу in vitro зв'язування WT STING. У наведеній нижче таблиці представлені біологічні дані для цих сполук у вигляді значень EC<sub>50</sub>.

Таблиця 13

Аналіз зв'язування WT STING за допомогою фільтрування через фільтри з [<sup>3</sup>H]-cGAMP

Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)
Приклад 1	3,5	Приклад 139	1,2	Приклад 226	27,8
Приклад 2	0,7	Приклад 141	<1	Приклад 227	260,6
Приклад 3	574,3	Приклад 142	174,8	Приклад 228	1005
Приклад 4	43,5	Приклад 144	4,6	Приклад 229	31 % Inh @ 20 мкМ
Приклад 5	1,5	Приклад 145	14	Приклад 230	382,4
Приклад 6	2,9	Приклад 148	1932	Приклад 231	540,4
Приклад 7	<1	Приклад 149	110,8	Приклад 232	3283
Приклад 8	81,4	Приклад 152	5,7	Приклад 233	33,8
Приклад 9	12,4	Приклад 153	6,5	Приклад 234	275,2
Приклад 10	23,2	Приклад 154	60	Приклад 235	14,9
Приклад 13	0,7	Приклад 155	<1	Приклад 236	6963
Приклад 14	1,4	Приклад 156	<1	Приклад 237	307,2
Приклад 20	1,4	Приклад 157	<1	Приклад 238	66,3
Приклад 21	1,4	Приклад 158	40	Приклад 239	3,2
Приклад 25	16,1	Приклад 159	7,1	Приклад 240	73,6

Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)
Приклад 26	3,7	Приклад 160	10,3	Приклад 241	471,8
Приклад 27	10	Приклад 161	6,2	Приклад 242	1,1
Приклад 28	264,9	Приклад 162	100,7	Приклад 243	26,3
Приклад 29	5835	Приклад 163	14,3	Приклад 247	1,1
Приклад 32	25	Приклад 164	312,4	Приклад 248	31,7
Приклад 38	24,9	Приклад 165	2,9	Приклад 249	<1
Приклад 41	505,9	Приклад 166	463,2	Приклад 250	17,3
Приклад 42	219	Приклад 167	87,7	Приклад 251	<1
Приклад 43	1015	Приклад 168	8,6	Приклад 252	768,4
Приклад 44	1363	Приклад 169	186,6	Приклад 253	54,5
Приклад 45	104,8	Приклад 170	25,5	Приклад 254	39,7
Приклад 46	337	Приклад 171	18,7	Приклад 255	301,9
Приклад 47	444,1	Приклад 172	105,9	Приклад 256	93,5
Приклад 51	995,8	Приклад 176	16,2	Приклад 257	135,9
Приклад 61	378,7	Приклад 177	7,9	Приклад 258	5
Приклад 62	2,6	Приклад 178	37,4	Приклад 259	1,5
Приклад 63	68,8	Приклад 179	111,7	Приклад 260	7,2
Приклад 64	61,6	Приклад 180	832,1	Приклад 261	21,8
Приклад 65	249,6	Приклад 181	459,2	Приклад 262	57,3
Приклад 70	19,4	Приклад 182	3276	Приклад 263	4,8
Приклад 71	4,4	Приклад 183	3180	Приклад 264	177,5
Приклад 72	<1	Приклад 184	<1	Приклад 265	5473
Приклад 81	3,1	Приклад 185	201,1	Приклад 266	1,9
Приклад 82	14,6	Приклад 186	30,2	Приклад 267	6267
Приклад 84	6,3	Приклад 187	6,5	Приклад 268	77
Приклад 86	2	Приклад 188	47,6	Приклад 269	4837
Приклад 89	<1	Приклад 189	423,9	Приклад 270	4383
Приклад 90	4,4	Приклад 190	408,7	Приклад 271	12,8
Приклад 93	1,9	Приклад 191	281,2	Приклад 272	749,6
Приклад 94	523,8	Приклад 192	3867	Приклад 273	216,4
Приклад 95	64	Приклад 193	190,5	Приклад 274	2,3
Приклад 96	57,8	Приклад 194	159,2	Приклад 275	21,8
Приклад 97	0,4	Приклад 195	1855	Приклад 276	321,5
Приклад 98	151,7	Приклад 196	1033	Приклад 277	28,7
Приклад 99	1,8	Приклад 197	1,2	Приклад 278	477,9
Приклад 100	552	Приклад 198	19,1	Приклад 279	1235
Приклад 101	74,4	Приклад 199	72	Приклад 280	1186
Приклад 84	6,3	Приклад 200	15	Приклад 281	2485
Приклад 86	2	Приклад 201	649,5	Приклад 282	12190
Приклад 102	1	Приклад 202	813,5	Приклад 283	17,2
Приклад 103	<1	Приклад 203	7,3	Приклад 284	128,3
Приклад 104	11,6	Приклад 204	1233	Приклад 285	277,1
Приклад 105	3,9	Приклад 205	42,7	Приклад 286	4010
Приклад 106	<1	Приклад 206	259,7	Приклад 287	80,2
Приклад 107	17,9	Приклад 207	1,4	Приклад 288	24,9
Приклад 108	1784	Приклад 208	23,3	Приклад 289	5,3
Приклад 109	1393	Приклад 209	9,5	Приклад 308	3,3
Приклад 110	141,4	Приклад 210	28,5	Приклад 323	3,7
Приклад 111	155,1	Приклад 211	1045	Приклад 324	10,7
Приклад 112	1279	Приклад 212	11,8	Приклад 325	866,1
Приклад 113	44,2	Приклад 213	135	Приклад 326	89,7
Приклад 114	3,3	Приклад 214	2,1	Приклад 327	14
Приклад 115	67,9	Приклад 215	33,1	Приклад 328	74,4
Приклад 116	1624	Приклад 216	3,4	Приклад 329	31,7
Приклад 117	1,7	Приклад 217	66,2	Приклад 330	204
Приклад 118	1,6	Приклад 218	13,8	Приклад 331	182,9

Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)	Сполука	EC <sub>50</sub> (нМ)
Приклад 119	40	Приклад 219	530,5	Приклад 334	110,5
Приклад 120	393,7	Приклад 220	29 % Inh @ 20 мкМ	Приклад 335	5,2
Приклад 122	179,2	Приклад 221	<1	Приклад 336	422,2
Приклад 124	4	Приклад 222	60	Приклад 337	29,2
Приклад 126	447,4	Приклад 223	302,5	Приклад 338	441,7
Приклад 128	19,5	Приклад 224	37,4		
Приклад 129	973,3	Приклад 225	779,3		

Приклад 351: секреція IFN-β у культурі клітин THP1 (5 годин)

Здатність сполук стимулювати секрецію інтерферону-бета в клітинах THP1 вимірювали за допомогою набору IFN-β AlphaLISA людини (Perkin Elmer, кат. № AL265F). Основний протокол був наступним.

Для перенесення 120 нл сполуки, розчиненої в DMSO, у ямки порожнього стерильного 384-ямкового мікропланшета (Corning, кат. № 3712) використовували акустичний диспенсер Labcyte Echo 550. Клітини THP1 (American Type Culture Collection, кат. № TIB202), попередньо заморожені у відновлювальному середовищі (Life Technologies, № 12648-010), розморожували і відразу розбавляли в 10 разів в аналітичному середовищі при 37 °C (RPMI 1640+L-глутамін і фенол-червоний, Life Technologies, № 11875-085, 0,5 % інактивована нагріванням фетальна бичача сироватка, Sigma Aldrich, кат. № F4135, 1 mM піруват натрію, Life Technologies, № 11360-070; 1× замінних амінокислот, Life Technologies, № 11140-050). Життєздатність і кількість клітин визначали за допомогою лічильника клітин Beckman Coulter V-Cell XR. Суспензію клітин центрифугували при 200×g протягом 5 хв. при RT. Клітини ресуспендували до густини 0,8×10<sup>6</sup>/мл в аналітичному середовищі при 37 °C. Рідини переносили за допомогою або багатоканальної піпетки Matrix, або автоматизованої платформи для обробки рідин Agilent Bravo.

Аналіз починали із внесення 40 мкл попередньо приготовленої клітинної суспензії в ямки планшета, що містять сполуки. Через 5 годин інкубації при 37 °C у зволоженій атмосфері з 5 % CO<sub>2</sub> планшет із клітинами і сполуками центрифугували при 200×g протягом 5 хв. при RT. З кожної ямки по 5 мкл супернатанту переносили у відповідні ямки білого 384-ямкового планшета (Perkin Elmer, кат. № 6005620). До цих ямок, що містять супернатант, додавали 10 мкл 5× гранул акцептора анти-аналіту (50 мкг/мл AlphaLISA HiBlock Buffer), і інкубували протягом 30 хв. при RT при струшуванні на орбітальному настільному шейкері. У кожну ямку додавали по 10 мкл 5× анти-аналіту для біотинільованого антитіла (5 нМ у буфері AlphaLISA HiBlock) і інкубували на орбітальному настільному шейкері протягом 60 хв. при RT або протягом ночі при 4 °C. У кожну ямку додавали по 25 мкл 2х мікросфер SA-Donor (80 мкг/мл у буфері AlphaLISA HiBlock) і інкубували протягом 30-45 хв. при RT у темряві при струшуванні на орбітальному настільному шейкері. Потім планшет зчитували на Perkin Elmer Envision (λ<sub>ex</sub>=680 нм, λ<sub>em</sub>=570 нм). Виражений у відсотках ефект сигналу AlphaLISA для кожної концентрації сполуки розраховували, виходячи з 30 мкМ cGAMP-позитивних контролів і 0,3 % DMSO-негативних контролів. Графік залежності вираженого у відсотках ефекту від log концентрації сполук апроксимували за допомогою 4-параметричного рівняння ефекту дози для обчислення значень EC<sub>50</sub>. Тестовані сполуки оцінювали для концентрацій 30000, 10000, 3333, 1111, 370,4, 123,4, 41,2, 13,7, 4,6 і 1,5 нМ з 0,3 % залишковим DMSO. Контрольну сполуку, cGAMP, оцінювали для концентрацій 100000, 33333, 11111, 3704, 1235, 412, 137, 46 і 15 нМ з 0,3 % залишковим DMSO.

Сполуки за даним винаходом оцінювали відносно секреції IFN-β у культурі клітин THP1, як описано вище. У наведеній нижче таблиці представлені біологічні дані для цих сполук у вигляді активації, вираженої у відсотках, відносно 2'3'-cGAMP з концентрацією 30 мкМ.

Таблиця 14

Секреція IFN- $\beta$  у культурі клітин THP1 (5 годин)

Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP
Приклад 1	154	Приклад 117	211	Приклад 233	254
Приклад 2	148	Приклад 118	174	Приклад 234	75
Приклад 3	149	Приклад 119	151	Приклад 235	262
Приклад 4	171	Приклад 120	72	Приклад 236	5
Приклад 5	152	Приклад 121	108	Приклад 237	222
Приклад 6	114	Приклад 122	75	Приклад 238	183
Приклад 7	112	Приклад 123	128	Приклад 239	164
Приклад 8	98	Приклад 124	128	Приклад 240	141
Приклад 9	143	Приклад 125	138	Приклад 241	300
Приклад 10	126	Приклад 126	167	Приклад 242	156
Приклад 11	169	Приклад 127	145	Приклад 243	165
Приклад 12	89	Приклад 128	146	Приклад 244	96
Приклад 13	39	Приклад 129	33	Приклад 245	234
Приклад 14	139	Приклад 130	215	Приклад 246	217
Приклад 15	39	Приклад 131	238	Приклад 247	166
Приклад 16	57	Приклад 132	150	Приклад 248	42
Приклад 17	81	Приклад 133	117	Приклад 249	106
Приклад 18	74	Приклад 134	138	Приклад 250	6
Приклад 19	49	Приклад 135	43	Приклад 251	175
Приклад 20	159	Приклад 136	131	Приклад 252	23
Приклад 21	142	Приклад 137	124	Приклад 253	73
Приклад 22	109	Приклад 138	51	Приклад 254	131
Приклад 23	125	Приклад 139	110	Приклад 255	49
Приклад 24	90	Приклад 140	96	Приклад 256	149
Приклад 25	145	Приклад 141	111	Приклад 257	8
Приклад 26	150	Приклад 142	111	Приклад 258	120
Приклад 27	164	Приклад 143	157	Приклад 259	91
Приклад 28	60	Приклад 144	114	Приклад 260	113
Приклад 29	25	Приклад 145	141	Приклад 261	90
Приклад 30	131	Приклад 146	59	Приклад 262	108
Приклад 31	100	Приклад 147	146	Приклад 263	114
Приклад 32	125	Приклад 148	13	Приклад 264	123
Приклад 33	200	Приклад 149	8	Приклад 265	25
Приклад 34	125	Приклад 150	89	Приклад 266	168
Приклад 35	51	Приклад 151	57	Приклад 267	5
Приклад 36	120	Приклад 152	16	Приклад 268	181
Приклад 37	57	Приклад 153	234	Приклад 269	109
Приклад 38	123	Приклад 154	198	Приклад 270	235
Приклад 39	74	Приклад 155	139	Приклад 271	229
Приклад 40	77	Приклад 156	119	Приклад 272	44
Приклад 41	8	Приклад 157	151	Приклад 273	85
Приклад 42	101	Приклад 158	123	Приклад 274	124
Приклад 43	130	Приклад 159	140	Приклад 275	157
Приклад 44	135	Приклад 160	12	Приклад 276	45
Приклад 45	161	Приклад 161	130	Приклад 277	174
Приклад 46	143	Приклад 162	116	Приклад 278	68
Приклад 47	141	Приклад 163	127	Приклад 279	160
Приклад 48	104	Приклад 164	41	Приклад 280	191
Приклад 49	74	Приклад 165	245	Приклад 281	8

Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'- сGAMP
Приклад 50	85	Приклад 166	143	Приклад 282	39
Приклад 51	36	Приклад 167	278	Приклад 283	288
Приклад 52	143	Приклад 168	164	Приклад 284	260
Приклад 53	127	Приклад 169	117	Приклад 285	195
Приклад 54	83	Приклад 170	134	Приклад 286	16
Приклад 55	83	Приклад 171	142	Приклад 287	202
Приклад 56	64	Приклад 172	26	Приклад 288	153
Приклад 57	7	Приклад 173	142	Приклад 289	58
Приклад 58	92	Приклад 174	5	Приклад 290	90
Приклад 59	76	Приклад 175	120	Приклад 291	98
Приклад 60	12	Приклад 176	114	Приклад 292	114
Приклад 61	34	Приклад 177	180	Приклад 293	86
Приклад 62	68	Приклад 178	111	Приклад 294	84
Приклад 63	83	Приклад 179	66	Приклад 295	70
Приклад 64	93	Приклад 180	143	Приклад 296	92
Приклад 65	87	Приклад 181	178	Приклад 297	176
Приклад 66	54	Приклад 182	47	Приклад 298	121
Приклад 67	111	Приклад 183	23	Приклад 299	5
Приклад 68	72	Приклад 184	108	Приклад 300	86
Приклад 69	31	Приклад 185	61	Приклад 301	107
Приклад 70	100	Приклад 186	179	Приклад 302	103
Приклад 71	113	Приклад 187	134	Приклад 303	106
Приклад 72	102	Приклад 188	251	Приклад 304	104
Приклад 73	5	Приклад 189	93	Приклад 305	50
Приклад 74	57	Приклад 190	200	Приклад 306	153
Приклад 75	96	Приклад 191	516	Приклад 307	174
Приклад 76	39	Приклад 192	50	Приклад 308	132
Приклад 77	39	Приклад 193	399	Приклад 309	232
Приклад 78	162	Приклад 194	258	Приклад 310	117
Приклад 79	145	Приклад 195	61	Приклад 311	9
Приклад 80	234	Приклад 196	14	Приклад 312	90
Приклад 81	138	Приклад 197	237	Приклад 313	117
Приклад 82	111	Приклад 198	205	Приклад 314	143
Приклад 83	133	Приклад 199	139	Приклад 315	92
Приклад 84	128	Приклад 200	219	Приклад 316	12
Приклад 85	154	Приклад 201	222	Приклад 317	107
Приклад 86	137	Приклад 202	171	Приклад 318	150
Приклад 87	99	Приклад 203	194	Приклад 319	143
Приклад 88	54	Приклад 204	101	Приклад 320	115
Приклад 89	119	Приклад 205	132	Приклад 321	36
Приклад 90	117	Приклад 206	166	Приклад 322	41
Приклад 91	106	Приклад 207	189	Приклад 323	92
Приклад 92	62	Приклад 208	163	Приклад 324	99
Приклад 93	155	Приклад 209	170	Приклад 325	10
Приклад 94	138	Приклад 210	178	Приклад 326	34
Приклад 95	118	Приклад 211	114	Приклад 327	126
Приклад 96	67	Приклад 212	285	Приклад 328	99
Приклад 97	113	Приклад 213	255	Приклад 329	105
Приклад 98	54	Приклад 214	224	Приклад 330	67
Приклад 99	135	Приклад 215	277	Приклад 331	116
Приклад 100	35	Приклад 216	170	Приклад 332	113
Приклад 101	129	Приклад 217	70	Приклад 333	10
Приклад 102	132	Приклад 218	152	Приклад 334	66

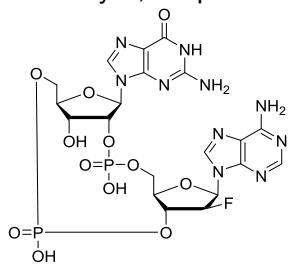


Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'-сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'-сGAMP	Сполука	% Ефект при 30 мкМ відносно 2'3'-сGAMP
Приклад 103	114	Приклад 219	142	Приклад 335	60
Приклад 104	154	Приклад 220	6	Приклад 336	85
Приклад 105	137	Приклад 221	405	Приклад 337	204
Приклад 106	208	Приклад 222	171	Приклад 338	219
Приклад 107	171	Приклад 223	11	Приклад 339	175
Приклад 108	15	Приклад 224	288	Приклад 340	306
Приклад 109	151	Приклад 225	467	Приклад 341	7
Приклад 110	181	Приклад 226	439	Приклад 342	23
Приклад 111	200	Приклад 227	290	Приклад 343	255
Приклад 112	33	Приклад 228	6	Приклад 344	337
Приклад 113	154	Приклад 229	6	Приклад 345	144
Приклад 114	163	Приклад 230	116	Приклад 346	182
Приклад 115	177	Приклад 231	189	Приклад 347	225
Приклад 116	149	Приклад 232	21	Приклад 348	8

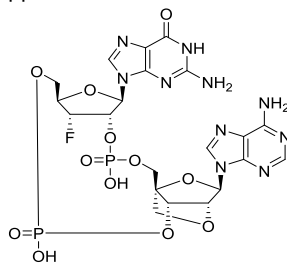
- Слід мати на увазі, що будь-які з розглянутих вище, а також інші ознаки і функції або їх альтернативи можуть бути при бажанні об'єднані в множині інших різних систем або додатків. Також слід мати на увазі, що фахівцями в даній галузі техніки можуть бути одержані різні не передбачені в даному описі альтернативи, модифікації, зміни або поліпшення, які також слід розглядати як такі, що входять в обсяг наведеної нижче формули винаходу.

# ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

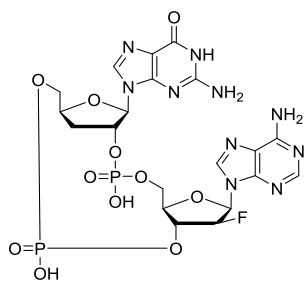
1. Сполука, вибрана з групи, що складається з:



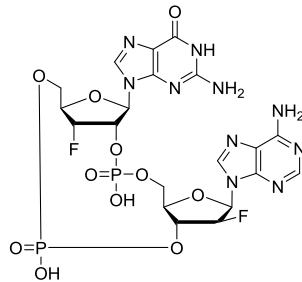
, (Приклад 7)



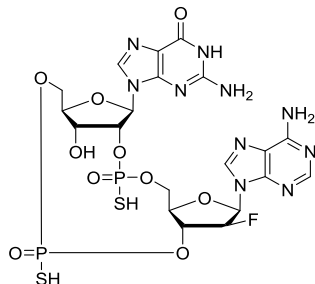
, (Приклад 20)



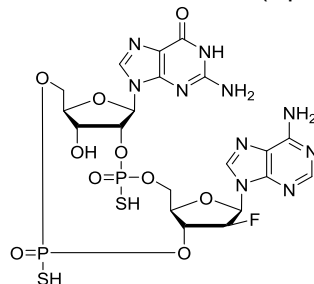
, (Приклад 25)



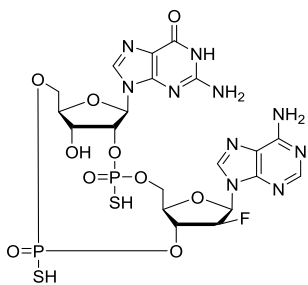
, (Приклад 26)



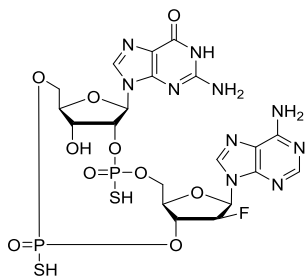
, (Приклади 90-92)



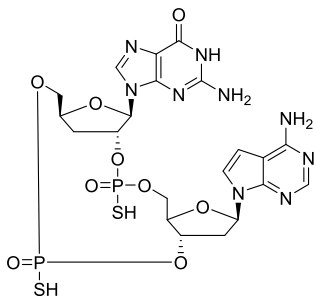
, (Приклад 90)



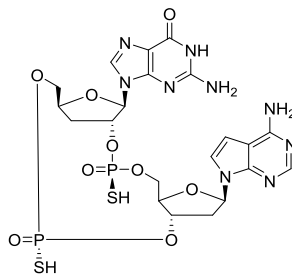
, (Приклад 91)



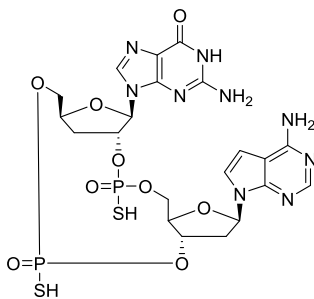
, (Приклад 92)



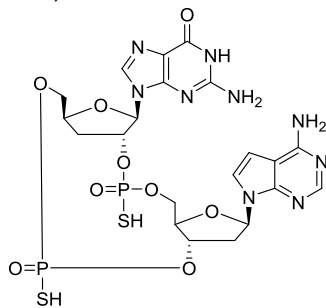
, (Приклады 121-123)



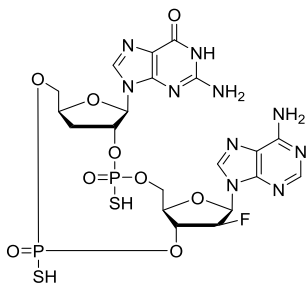
, (Приклад 121)



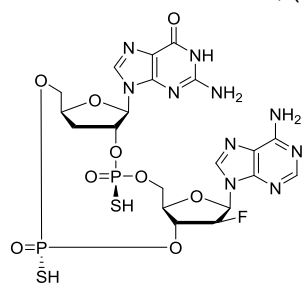
, (Приклад 122)



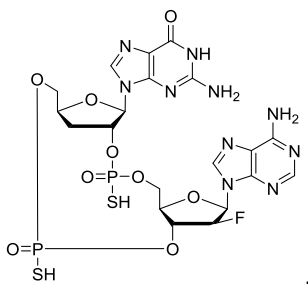
, (Приклад 123)



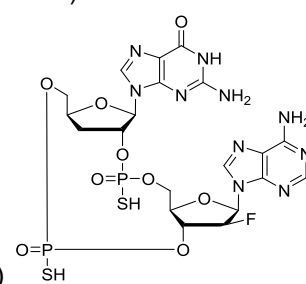
, (Приклады 130-132)



, (Приклад 130)

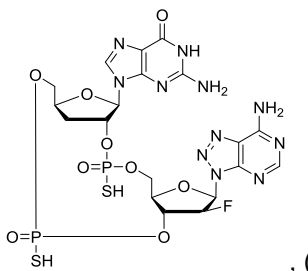


, (Приклад 131)

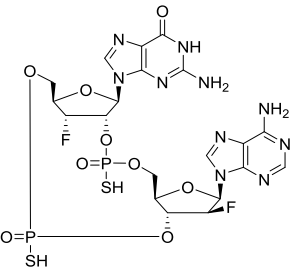


, (Приклад 132)

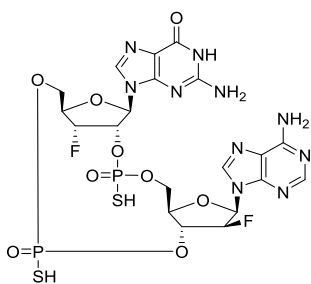
5



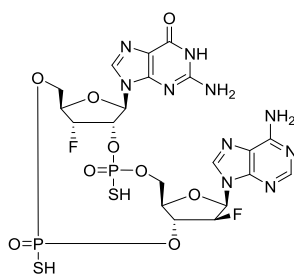
, (Приклад 133)



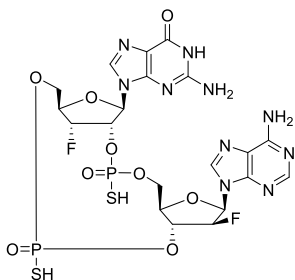
, (Приклады 244-247)



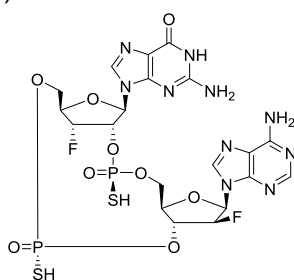
, (Приклад 244)



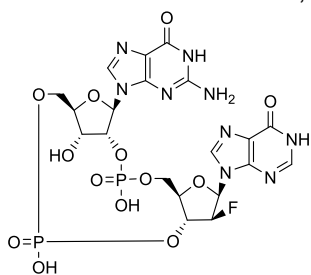
, (Приклад 245)



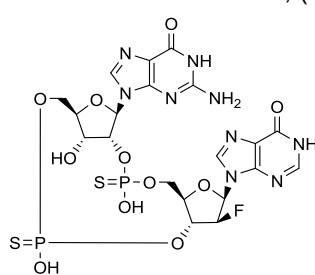
, (Приклад 246)



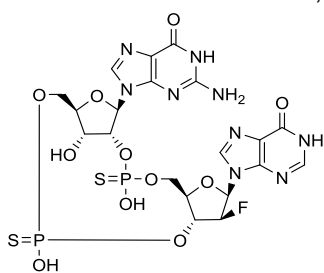
, (Приклад 247)



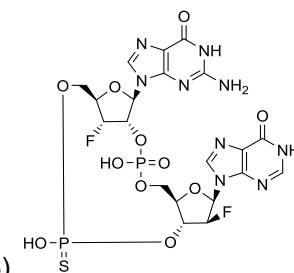
, (Приклад 295)



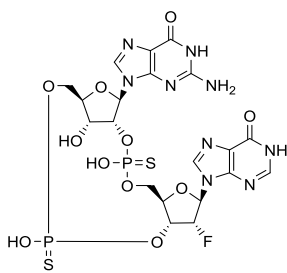
, (Приклад 296)



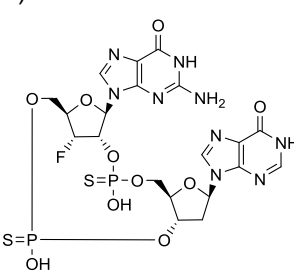
, (Приклад 298)



, (Приклад 303)

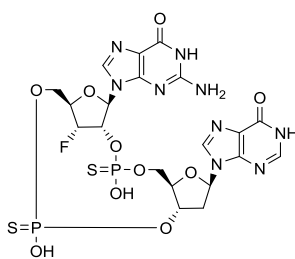


, (Приклад 304)

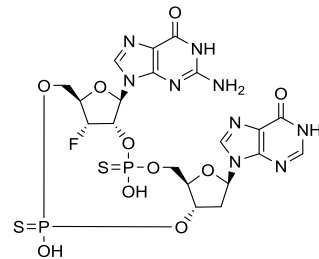


, (Приклады 305-306)

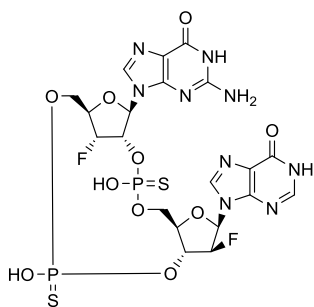
5



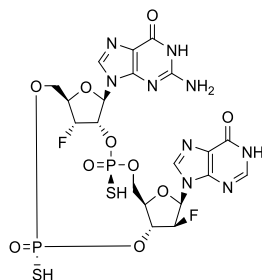
, (Приклад 305)



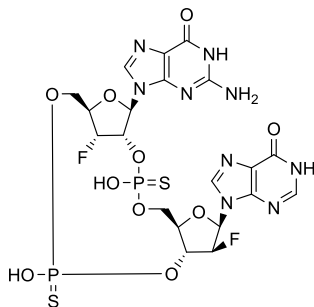
, (Приклад 306)



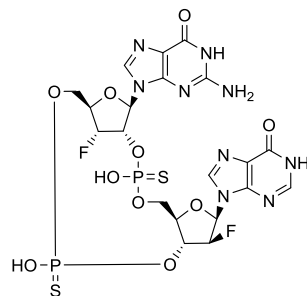
, (Приклади 308-311)



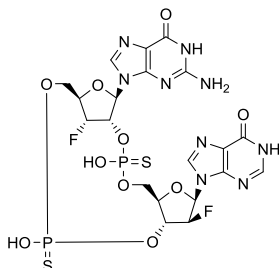
, (Приклад 308)



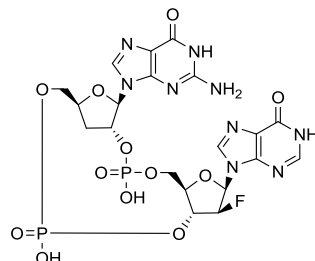
, (Приклад 309)



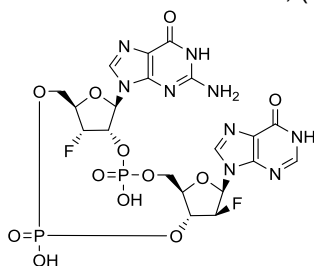
, (Приклад 310)



, (Приклад 311)



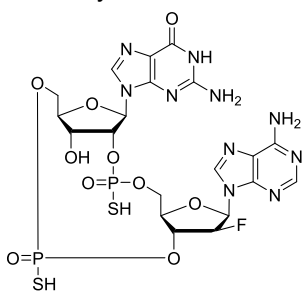
(Приклад 312) і



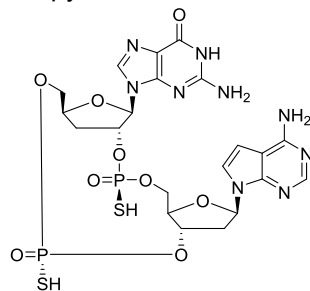
(Приклад 315)

5 і їх фармацевтично прийнятних солей.

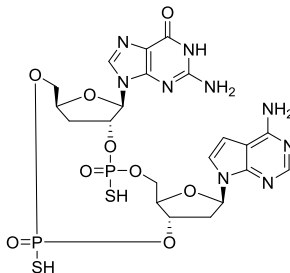
2. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з:



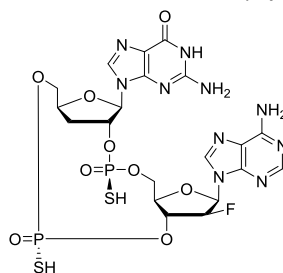
, (Приклад 7)



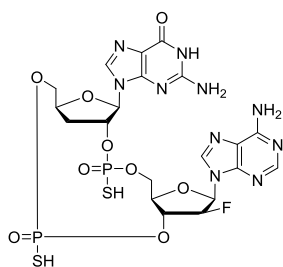
, (Приклад 121)



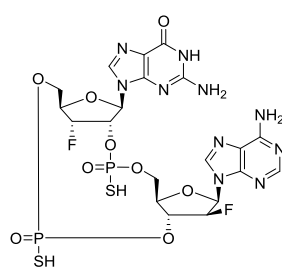
, (Приклади 121-123)



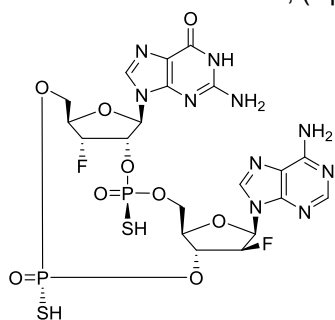
, (Приклад 130)



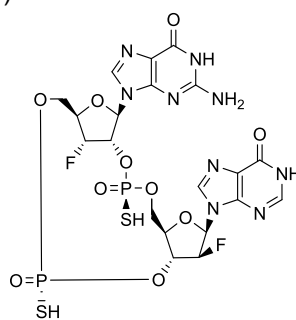
, (Приклади 130-132)



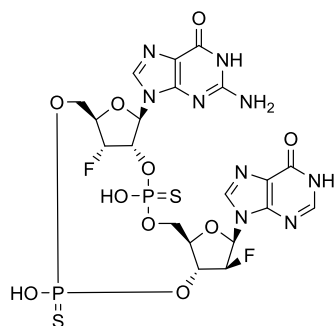
, (Приклади 244-247)



, (Приклад 247)



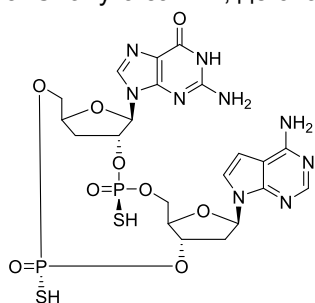
(Приклад 308) і



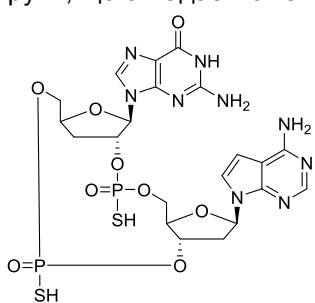
(Приклади 309-311)

і їх фармацевтично прийнятних солей.

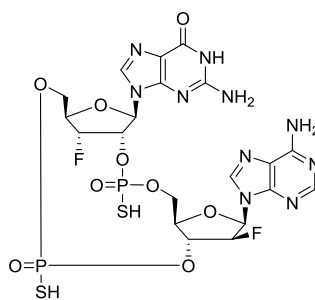
5 3. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з:



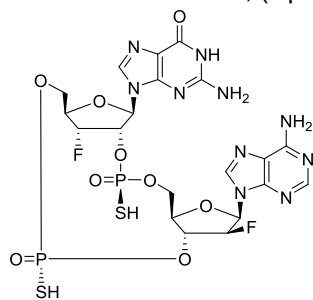
, (Приклад 121)



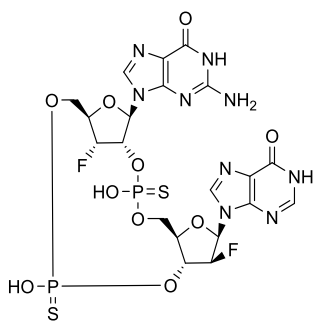
, (Приклади 121-123)



, (Приклади 244-247)



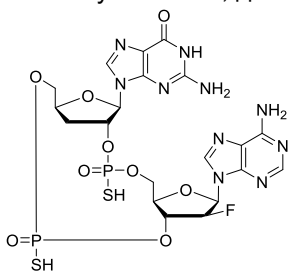
, (Приклад 247)



(Приклади 309-311)

і їх фармацевтично прийнятних солей.

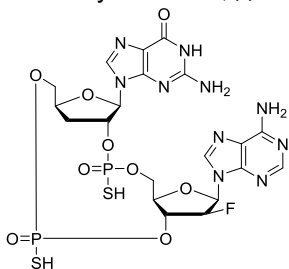
4. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



(Приклади 130-132)

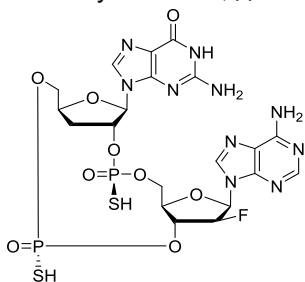
5 і її фармацевтично прийнятних солей.

5. Сполука за п. 4, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



(Приклади 130-132).

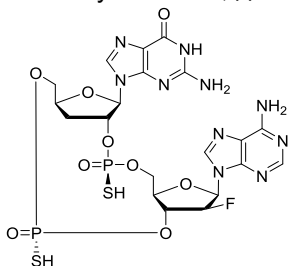
6. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



(Приклад 130)

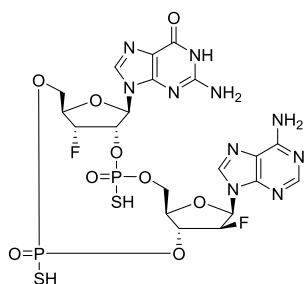
10 і її фармацевтично прийнятних солей.

7. Сполука за п. 6, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



(Приклад 130).

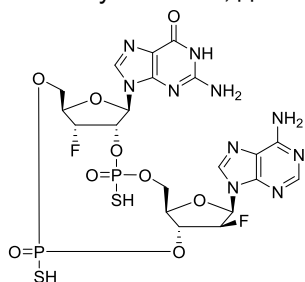
8. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



(Приклади 244-247)

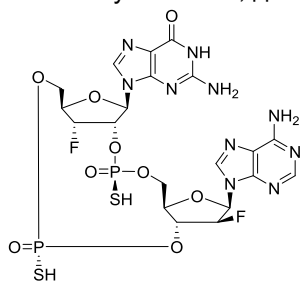
і її фармацевтично прийнятних солей.

9. Сполука за п. 8, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



(Приклади 244-247).

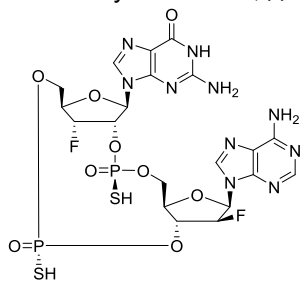
5 10. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



(Приклад 244)

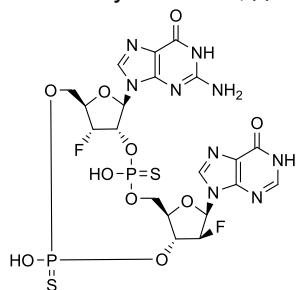
і її фармацевтично прийнятних солей.

11. Сполука за п. 10, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



(Приклад 244).

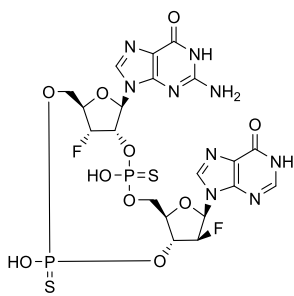
10 12. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



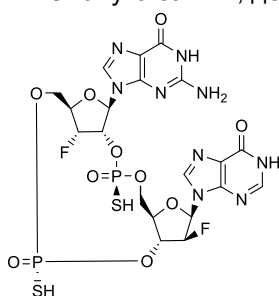
(Приклади 308-311)

і її фармацевтично прийнятних солей.

13. Сполука за п. 12, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль

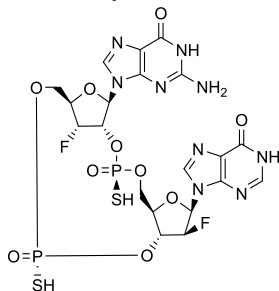


14. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з

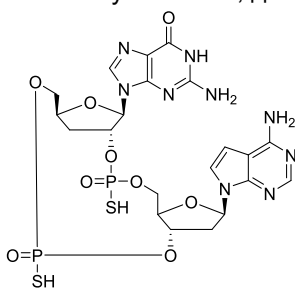


і її фармацевтично прийнятних солей.

5 15. Сполука за п. 14, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль

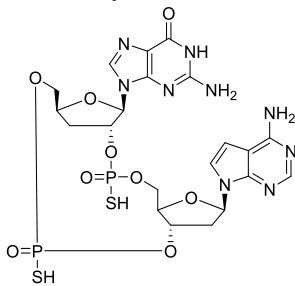


16. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з



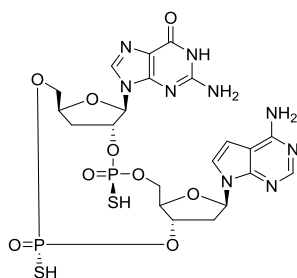
і її фармацевтично прийнятних солей.

10 17. Сполука за п. 16, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



18. Сполука за п. 1, де сполука вибрана з групи, що складається з

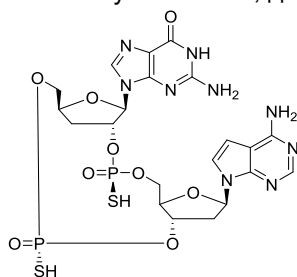




(Приклад 121)

і її фармацевтично прийнятних солей.

19. Сполука за п. 18, де сполука являє собою фармацевтично прийнятну сіль



(Приклад 121).

- 5 20. Фармацевтична композиція для індукції імунної відповіді у суб'єкта, яка містить:  
 (a) сполуку за будь-яким одним з пп. 1-19 або її фармацевтично прийнятну сіль; і  
 (b) фармацевтично прийнятний носій.