

ПЕРЕХРЕСНІ ПОСИЛАННЯ НА ПОВ'ЯЗАНІ ЗАЯВКИ

У цій заявці встановлюється пріоритет згідно з 35 U.S.C. § 119(e) за попередньою заявкою № 63/062 899, поданою 7 серпня 2020 р., яка повністю включена в цей документ за допомогою посилання для всіх цілей.

ГАЛУЗЬ ТЕХНІКИ

Описано сполуки, композиції та способи, придатні для лікування вірусної інфекції, наприклад інфекції, викликані вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ).

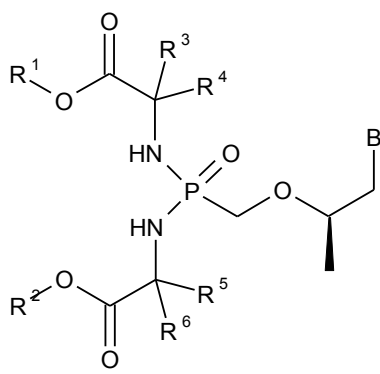
РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Інфекція, викликана вірусом імунодефіциту людини, та пов'язані з нею захворювання, є серйозною проблемою для громадської охорони здоров'я у всьому світі. Вірус імунодефіциту людини кодує три ферменти, які потрібні для вірусної реплікації: зворотну транскриптазу, протеазу й інтегразу. Лікарські засоби, спрямовані на зворотну транскриптазу, широко використовуються і показали свою ефективність, особливо при застосуванні в комбінації, наприклад, з інгібіторами протеази й інтегрази. Ліків від ВІЛ не існує і, відповідно, люди, яких торкнулася проблема ВІЛ, можуть потребувати лікування впродовж усього життя. Існує необхідність покращити лікування ВІЛ та інших вірусних інфекцій.

СУТЬ ВИНАХОДУ

Цей винахід стосується нових проліків на основі нуклеотидного аналога інгібітора зворотної транскриптази тенофовіру та його фармацевтично прийнятних солей. У деяких варіантах здійснення сполуки можуть застосовувати для лікування ВІЛ-інфекцій, інгібування активності зворотної транскриптази ВІЛ і/або для зменшення реплікації ВІЛ. У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, можуть бути ефективними проти ряду відомих стійких до ліків мутантів ВІЛ. У деяких варіантах здійснення сполуки, розкриті в цьому документі, мають властивості, які дозволяють вводити їх з меншою частотою, ніж щоденно, наприклад з тижневими, місячними або більш тривалими інтервалами.

В одному варіанті здійснення передбачені сполуки, що мають показану нижче формулу (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



або її фармацевтично прийнятна сіль, де

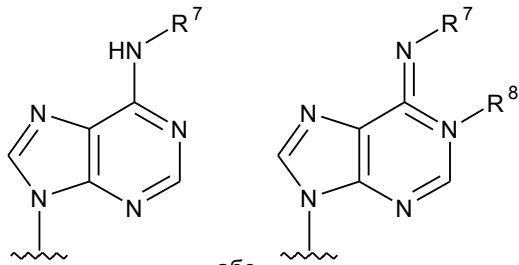
R^1 та R^2 незалежно вибрані з C_{1-12} алкілу, арил- C_{1-4} алкілену, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілену, арил- C_{3-7} циклоалкілену, C_{7-12} спіроциклоалкілу, C_{7-12} спіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, мостикового C_{5-10} біциклоалкілу, мостикового C_{5-10} біциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, конденсованого C_{5-10} біциклоалкілу, C_{10-16} диспіроциклоалкілу, C_{10-16} диспіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, мостикового C_{9-12} трициклоалкілу, мостикового C_{9-12} трициклоалкіл- C_{1-4} алкілену, C_{3-7} циклоалкіл- C_{3-7} циклоалкілену, і від 5- до 7-членного моноциклічного гетероциклілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O та S, причому кожен C_{1-12} алкіл, арил- C_{1-4} алкілен, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілен, арил- C_{3-7} циклоалкілен, C_{7-12} спіроциклоалкіл і C_{7-12} спіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілен є необов'язково заміщеним від одного до трьох R^a ;

R^3 , R^4 , R^5 та R^6 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен є необов'язково заміщеним від одного до трьох R^b ; або необов'язково:

R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^b ; або

R^3 та R^4 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; або

R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ;



В являє собою

R^7 являє собою водень або R^8 ;

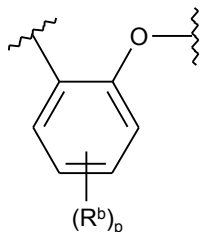
R^8 являє собою $-L^1-(L^2)_m-(L^3)_n-R^{8a}$;

L^1 обирають зі зв'язку, $-C(O)-$ і $-C(O)O-$;

L^2 являє собою C_{1-6} алкілен;

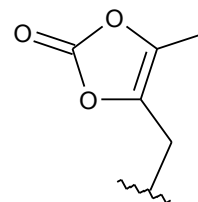
або

;

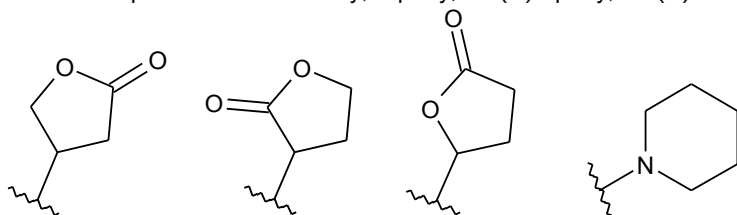


L^3 являє собою $-C(O)O-$ або

;



R^{8a} обирають з C_{1-12} алкілу, арилу, $-C(O)-$ арилу, $-C(O)-C_{1-4}$ алкілу, $-S-C(O)-C_{1-4}$ алкілу,



та

,

причому арил і $-C(O)-$ арил необов'язково

заміщені одним або двома R^c ;

кожен R^a незалежно обирають з C_{1-4} алкілу, галогену, C_{1-4} галогеналкілу й $-O-C_{1-4}$ алкілу;

кожен R^b незалежно являє собою C_{1-4} алкіл;

кожен R^c незалежно являє собою C_{1-4} алкіл або $-C(O)O-C_{1-4}$ алкіл;

m і n незалежно дорівнюють 0 або 1; і

p приймає значення 0, 1 або 2.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить засіб для підтримання терапевтично ефективної концентрації TFV-DP у мононуклеарних клітинах периферичної крові (МКПК) протягом тривалого періоду часу та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, причому засіб для підтримання терапевтично ефективної концентрації TFV-DP у МКПК протягом тривалого періоду часу являє собою сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить засіб для підтримання терапевтично ефективної концентрації TFV-DP у первинних гепатоцитах людини (ПГЛ) протягом тривалого періоду часу та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, причому засіб для підтримання терапевтично ефективної концентрації TFV-DP у ПГЛ протягом тривалого періоду часу являє собою сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль.

В іншому варіанті здійснення передбачено набір або промисловий виріб, який містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль, та інструкції із застосування.

В іншому варіанті здійснення передбачено набір або промисловий виріб, який містить фармацевтичну композицію, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, та інструкції із застосування.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб лікування ВІЛ-інфекції шляхом введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб лікування ВІЛ-інфекції шляхом введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб запобігання ВІЛ-інфекції шляхом введення суб'єкту, що піддається ризику зараження, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб запобігання ВІЛ-інфекції шляхом введення суб'єкту, що піддається ризику зараження, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті передбачено спосіб лікування інфекції вірусу гепатиту В (ВГВ) шляхом введення суб'єкту, який цього потребує, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті передбачено спосіб лікування інфекції ВГВ шляхом введення суб'єкту, який цього потребує, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб запобігання інфекції ВГВ шляхом введення суб'єкту, що піддається ризику зараження, терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому варіанті здійснення передбачено спосіб запобігання інфекції ВГВ шляхом введення суб'єкту, що піддається ризику зараження, фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування ВІЛ-інфекції.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для лікування ВІЛ-інфекції.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування ВІЛ-інфекції.

В іншому варіанті здійснення передбачена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні ВІЛ-інфекції.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для використання при лікуванні ВІЛ-інфекції.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для лікування інфекції ВГВ.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання фармацевтичної композиції, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для лікування інфекції ВГВ.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі у виробництві лікарського засобу для лікування інфекції ВГВ.

В іншому варіанті здійснення передбачена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання при лікуванні інфекції ВГВ.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для використання при лікуванні інфекції ВГВ.

В іншому варіанті здійснення передбачена сполука формули I або її фармацевтично прийнятна сіль для використання в лікарській терапії.

В іншому варіанті здійснення передбачена фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для використання в лікарській терапії.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі як засобу дослідження.

В іншому варіанті прийнятної передбачено спосіб застосування сполуки формули I у терапії. Зокрема, передбачено спосіб лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або відтермінування початку симптомів СНІДу або ARC у ссавця (наприклад, людини), який включає введення ссавцеві сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі та фармацевтично прийнятної допоміжної речовини.

В іншому варіанті здійснення передбачена композиція, яка містить сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятну допоміжну речовину, для застосування в способі лікування проліферації вірусу ВІЛ, лікування СНІДу або відтермінування початку симптомів СНІДу або ARC у ссавця (наприклад, людини).

В іншому варіанті здійснення передбачено набір або промисловий виріб, який містить композицію, ефективну для лікування або запобігання ВІЛ-інфекції; і пакувальний матеріал, який містить етикетку, яка вказує, що композиція може використовуватися для лікування або запобігання ВІЛ-інфекції. Зразкові композиції включають сполуку формули I, як описано в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль.

В одному варіанті здійснення передбачено спосіб інгібування реплікації ВІЛ. Спосіб полягає у впливі на вірус ефективної кількості сполуки формули I або її солі в умовах, коли пригнічується реплікація ВІЛ.

В іншому варіанті здійснення передбачено використання сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі для інгібування активності зворотної транскриптази ВІЛ.

В іншому варіанті передбачено використання сполуки формули I або її солі для інгібування реплікації ВІЛ. Інші варіанти здійснення можуть бути викладені в детальному описі варіантів здійснення, що наводиться нижче, і частково можуть бути очевидними з цього опису або можуть бути вивчені на практиці заявлених варіантів

здійснення. Вони можуть бути реалізовані та досягнуті способами та композиціями, особливо зазначеними в описі та формулі винаходу. Наведений вище короткий опис слід розглядати як короткий і загальний огляд деяких варіантів здійснення, розкритих у цьому документі, і не призначений для обмеження будь-яким чином обсягу або діапазону еквівалентів, на які за законом поширюється формула винаходу, що додається.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС СУТІ ВИНАХОДУ

У наступному описі викладено певні конкретні деталі для забезпечення повного розуміння різних варіантів здійснення, розкритих у цьому документі. Однак фахівцю в цій галузі буде зрозуміло, що варіанти здійснення, розкриті в цьому документі, можуть застосовуватися на практиці без цих деталей. Наведений нижче опис декількох варіантів здійснення виконано із розумінням того, що цей опис слід розглядати як приклад заявленого предмета винаходу, і він не призначений для обмеження формули винаходу, що додається, певними проілюстрованими варіантами здійснення. Заголовки, що використовуються в цьому описі, передбачені тільки для зручності та не повинні тлумачитися як такі, що обмежують формулу винаходу. Варіанти здійснення, проілюстровані під будь-яким заголовком, можуть бути поєднані із варіантами здійснення, проілюстрованими під будь-яким іншим заголовком.

Визначення

Якщо контекст не вимагає іншого, у всьому цьому описі та формулі винаходу слово "містити" та його варіанти, такі як "містити" та "що містить", слід тлумачити у відкритому, інклюзивному сенсі, тобто як "що включає, але не обмежується цим".

Посилання у всьому цьому описі на "один варіант здійснення" або "варіант здійснення" означає, що конкретна ознака, структура або характеристика, описані у зв'язку із варіантом здійснення, включені у щонайменше один варіант здійснення, розкритий у цьому документі. Таким чином, фрази "в одному варіанті здійснення" або "у варіанті здійснення" у різних місцях у цьому описі необов'язково усі відносяться до одного і того ж варіанту здійснення. Крім того, окремі ознаки, структури або характеристики можуть бути об'єднані будь-яким відповідним способом у одному або більше варіантах здійснення.

Терміни "приблизно" або "близько", що використовуються у зв'язку з кількістю, включають заявлену величину й мають значення, продиктоване контекстом (наприклад, включають ступінь похибки, пов'язаної з вимірюванням конкретної кількості).

Як використовується в цьому документі, термін "вводити" або "введення" зазвичай відноситься до введення композиції суб'єкту для досягнення доставки засобу, який входить або включений до складу композиції, до цільового місця або місця, що підлягає лікуванню. Фахівці середньої кваліфікації в цій галузі, будуть знати про різноманітні шляхи, які можуть, за відповідних обставин, використовуватися для введення суб'єкту, наприклад людини. Наприклад, у деяких варіантах здійснення введення може бути парентеральним. У деяких варіантах здійснення введення може здійснюватися шляхом ін'єкції (наприклад, внутрішньом'язової, внутрішньовенної або підшкірної ін'єкції). У деяких варіантах здійснення введення може включати лише одну дозу. У деяких варіантах здійснення введення може включати застосування фіксованої кількості доз. У деяких варіантах здійснення може включати дозування, яке є переривчастим (наприклад, декілька доз, розділених у часі) та/або періодичним (наприклад, окремі дози, розділені загальним проміжком часу). У деяких варіантах здійснення введення може включати безперервне дозування (наприклад, перфузію) протягом принаймні вибраного періоду часу.

Термін "алкіл" відноситься до вуглеводневого радикалу з прямим або розгалуженим ланцюгом, який є насиченим і містить від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_{1-12} алкіл), у деяких варіантах здійснення від одного до восьми атомів вуглецю (C_{1-8} алкіл) або від одного до шести атомів вуглецю (C_{1-6} алкіл), від одного до чотирьох атомів вуглецю (C_{1-4} алкіл), або від п'яти до восьми атомів вуглецю (C_{5-8} алкіл), і який приєднаний до решти молекули одинарним зв'язком, наприклад метилу, етилу, н-пропілу, 1-метилетила (ізо-пропілу), н-бутилу, 1-метилпропілу (втор-бутилу), 2-метилпропілу (ізо-бутилу), 1,1-диметилетила (трет-бутилу), н-пентилу, гексилу, 3-метилгексилу, 2-метилгексилу тощо.

"Алкілен" означає вуглеводневий радикал із прямим або розгалуженим ланцюгом, який є насиченим, має від одного до дванадцяти атомів вуглецю (C_{1-12} алкілен), у певних варіантах від одного до восьми атомів вуглецю (C_{1-8} алкілен) або від одного до шести атомів вуглецю (C_{1-6} алкілен), або від одного до чотирьох атомів вуглецю (C_{1-4} алкілен), і який є двовалентним. Приклади включають метилен ($-CH_2-$), етилен ($-CH_2CH_2-$), пропілен ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1-метилетилен ($-CH(CH_3)CH_2-$), бутилен ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$), 1-метилпропілен ($-CH(CH_3)CH_2CH_2-$), 1,1-диметилетилен ($-C(CH_3)_2CH_2-$) та 1,2-диметилетилен ($-CH(CH_3)CH(CH_3)-$). Якщо не зазначено інше, визначення "пропілен" і "бутилен" включають всі можливі ізомерні форми груп, які розглядаються, з однаковою кількістю вуглеців. Так, наприклад, до терміну пропілен входить також 1-метилетилен, а до терміну бутилен входить 1-метилпропілен, 1,1-диметилетилен і 1,2-диметилетилен.

Термін "аміно" відноситься до радикалу $-NH_2$.

Термін "противірусний засіб", який використовується в цьому документі, для позначення засобу (сполуки або біологічного засобу), який є ефективним для інгібування утворення та/або реплікації вірусів у суб'єкта, наприклад людини, включаючи, але не обмежуючись ними, засоби, які діють або на хазяїна, або на вірусні механізми, необхідні для утворення та/або реплікації вірусу в організмі суб'єкта, наприклад людини.

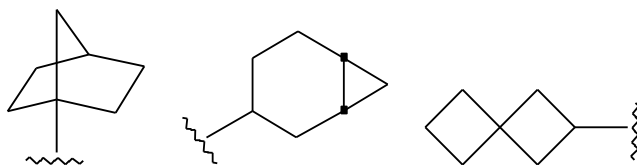
"Арил" означає одиночне ароматичне кільце або біциклічне чи мультициклічне кільце. Наприклад, арильна група може містити від 6 до 20 атомів вуглецю, від 6 до 14 атомів вуглецю або від 6 до 12 атомів вуглецю. Арил включає фенільний радикал або орто-, спіроцикло- чи мостиковий біциклічний чи багатоциклічний радикал, що містить від 9 до 14 атомів, у якому принаймні одне кільце є ароматичним (наприклад, арил, з'єднаний з одним або більше арилами чи карбоциклами). Такі біциклічні або поліциклічні кільця можуть бути необов'язково заміщені однією або більше (наприклад, 1, 2 або 3) оксогрупами на будь-якій частині карбоциклу біциклічного або поліциклічного кільця. Слід розуміти, що точка приєднання біциклічного або поліциклічного радикалу, як визначено вище, може бути в будь-якому положенні кільця, включаючи арильну або карбоциклічну частину

кільця. Типові арильні групи включають, але не обмежуються цим, феніл, інденил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, антраценіл тощо.

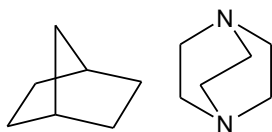
"Арилалкілен" означає алкіленовий радикал, як визначено в цьому документі, який зв'язаний з арильним радикалом, як визначено в цьому документі. Відповідно, місцем приєднання арилалкіленового радикалу є алкіленова група. Алкіленова група "арилалкілену", як правило, містить від 1 до 6 атомів вуглецю (наприклад, арилC₁₋₆алкілен). Арилалкіленові групи включають, але не обмежуються цим, бензил, 2-фенілетан-1-іл, 2-фенілетан-1-іл, нафтилметил, 2-нафтилетан-1-іл, 2-нафтилетан-1-іл, нафтобензил, 2-нафтофенілетан-1-іл тощо. Арилалкіленова група зазвичай містить від 6 до 20 атомів вуглецю, наприклад алкіленовий фрагмент арилалкіленової групи містить від одного до шести атомів вуглецю, і арильний фрагмент-від п'яти до чотирнадцяти атомів вуглецю.

"Арилциклоалкілен" означає циклоалкіленовий радикал, як визначено в цьому документі, який зв'язаний з арильним радикалом, як визначено в цьому документі. Відповідно, місцем приєднання арилциклоалкіленового радикалу є циклоалкіленова група. Циклоалкіленова група "арилциклоалкілену", як правило, містить від 3 до 7 атомів вуглецю (наприклад, арилC₃₋₇циклоалкілен).

Як використовується в цьому документі, термін "біциклоалкіл" означає вуглеводневий радикал, що має зазначену кількість атомів вуглецю і два кільця, у якому кільця можуть бути з'єднані, конденсовані або спіроциклічні відносно один одного. У певних варіантах здійснення біциклоалкіл містить від семи до дванадцяти атомів вуглецю, від шести до дванадцяти атомів вуглецю, від шести до десяти атомів вуглецю або від п'яти до десяти атомів вуглецю, і є насиченим і приєднаним до решти молекули одним зв'язком. Мостиковий біциклоалкіл матиме два кільця, з'єднані через два спільні атоми, які не є суміжними. Конденсований біциклоалкіл матиме два кільця, з'єднані спільним зв'язком. Спіроциклічний біциклоалкіл (позначається як "спіроциклоалкіл") матиме два кільця, з'єднані через один спільний атом. Наприклад, біциклогептил може бути мостиковим біциклогептилом, конденсованим біциклогептилом або спіроциклогептилом, відповідно, як показано нижче:



"Мостикова" означає описану в цьому документі карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву структуру, яка містить два несуміжні атоми в кільці, які з'єднані через один атом або двовалентну групу. Прикладами мостикових біциклічних сполук є біцикло[2.2.1]гептан і 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан, зображені нижче:



Структура мостикового кільця може бути поліциклічною (тобто біциклічною, трициклічною тощо).

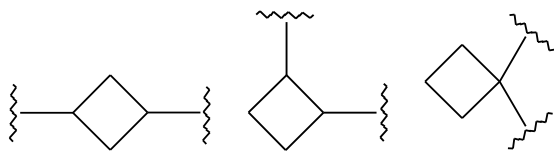
Як використовується в цьому документі, термін "комбінована терапія" відноситься до тих ситуацій, коли суб'єкт одночасно піддається впливу двох або більше терапевтичних або профілактичних режимів (наприклад, двох або більше терапевтичних або профілактичних засобів). У деяких варіантах здійснення два або більше режимів можуть застосовуватися одночасно; у деяких варіантах здійснення такі схеми можуть вводити послідовно (наприклад, усі "دوزи" першої схеми вводяться до введення будь-яких доз другої схеми); у деяких варіантах здійснення такі засоби вводять у режимах дозування, що перекриваються. У деяких варіантах "введення" комбінованої терапії може включати введення одного або більше засобу (-ів) або способу (-ів) суб'єкту, який отримує інший (інші) засіб (-и) або спосіб (-и) у комбінації. Для ясності, комбінована терапія не вимагає, щоб окремі засоби вводилися разом в одній композиції (або навіть обов'язково одночасно), хоча в деяких варіантах здійснення два або більше засобів або їх активних фрагментів можуть вводити разом у комбінованій композиції або навіть у комбінованій сполуці (наприклад, у складі єдиного хімічного комплексу або ковалентної сполуки).

Префікс, такий як "C_{u-v}" або (C_u-C_v), вказує, що наступна група містить від u до v атомів вуглецю. Наприклад, "C₁₋₆алкіл" зазначає, що алкільна група має від одного до шести атомів вуглецю.

"Карбоциклічне кільце" означає неароматичне вуглеводневе кільце, що має від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, у певних варіантах здійснення-від трьох до десяти атомів вуглецю, або від трьох до семи атомів вуглецю, або від трьох до шести атомів вуглецю, і яке є насиченим або частково ненасиченим і приєднане до решти молекули одним зв'язком. Карбоциклічні кільця включають, наприклад, циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклопентен, циклогексан, циклогексен, 1,3-циклогексادیєн, 1,4-циклогексادیєн, циклогептан, циклогептен і циклооктан.

"Циклоалкіл" означає неароматичний циклічний вуглеводневий радикал, який є насиченим, містить від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю (C₃₋₁₅циклоалкіл), у певних варіантах здійснення містить від трьох до десяти атомів вуглецю (C₃₋₁₀циклоалкіл), від трьох до семи атомів вуглецю (C₃₋₇циклоалкіл), від трьох до шести атомів вуглецю (C₃₋₆циклоалкіл) або від п'яти до семи атомів вуглецю (C₅₋₇циклоалкіл), і який приєднаний до решти молекули за допомогою одного зв'язку. Циклоалкіли включають, наприклад, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил.

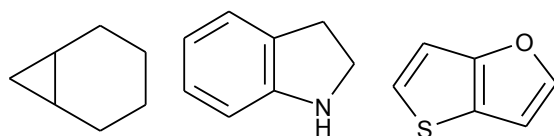
"Циклоалкілен", як використовується в цьому документі, відноситься до неароматичного циклічного вуглеводневого радикалу, який містить два центри моновалентних радикалів, отримані за допомогою видалення двох атомів водню від одного або двох різних атомів вуглецю вихідного циклоалкану (тобто, є двоховалентним). Відповідно, циклобутиленовий радикал включає в себе:



Циклоалкіленова група може мати від трьох до п'ятнадцяти атомів вуглецю, від трьох до десяти атомів вуглецю, від трьох до семи атомів вуглецю або від трьох до шести атомів вуглецю. У цьому документі циклоалкілен може бути насиченим або частково ненасиченим. Циклоалкіленові групи включають, наприклад, циклопропілен, циклобутилен, циклопентилен, циклопентенілен, циклогексилен, циклогексенілен, 1,3-циклогексادیєнілен, 1,4-циклогексادیєнілен, циклогептилен, циклогептенілен і циклооктилен.

У цьому документі термін "лікарська форма" означає фізично дискретну одиницю активної речовини (наприклад, терапевтичного, профілактичного або діагностичного засобу), призначену для введення суб'єкту. Як правило, кожна така одиниця містить заздалегідь визначену кількість активного засобу. У деяких варіантах здійснення така кількість є одиницею дозування (або її цілою часткою), придатною для введення відповідно до режиму дозування, який, як було визначено, корелює з бажаним або корисним результатом при введенні відповідній популяції (тобто, з профілактичним або терапевтичним режимом дозування). Фахівці в цій галузі розуміють, що загальна кількість композиції або засобу, що вводиться конкретному суб'єкту, визначається одним або більше лікуючими лікарями й може включати введення декількох лікарських форм.

"Конденсований" означає описану в цьому документі кільцеву структуру, яка містить карбоциклічні, гетероциклічні, ароматичні та/або гетероароматичні кільця, які з'єднані via два сусідні атоми. Наприклад, біциклічні сполуки, зображені нижче, включають циклопропан, конденсований із циклогексаном, піролідін, конденсований з бензолом, і тієн, конденсований з фураном, відповідно:



Структура конденсованого кільця може бути поліциклічною (тобто біциклічною, трициклічною тощо).

Термін "гало" або "галоген" відноситься до броду, хлору, фтору і йоду.

"Галогеналкіл" стосується алкілу, визначеного в цьому документі, у якому один або більше атомів водню заміщені галогеновим замісником. Наприклад, C₁₋₆галогеналкіл являє собою C₁₋₆алкіл, у якому один або більше атомів водню були заміщені галогеновим замісником. Такий ряд включає один галогеновий замісник на алкільній групі для повного галогенування алкільної групи. Зразкові галогеналкільні групи включають, але не обмежуються цим, трифторметил, диформетил, трихлорметил, 2,2,2-трифторметил, 1,2-дифторметил, 3-бром-2-фторпропіл, 1,2-дибромометил тощо.

Термін "гетероциклі" або "гетероциклічне кільце" відноситься до неароматичного радикалу або кільця, що містить від трьох до п'ятнадцяти атомів, у якому від одного до шести атомів являють собою гетероатоми, вибрані з азоту, кисню та сірки, і приєднані до решти молекули за допомогою одинарного зв'язку. У деяких варіантах здійснення "гетероциклі" містить від трьох до десяти атомів, у якому від одного до чотирьох атомів являють собою гетероатоми, вибрані з азоту, кисню та сірки, або від трьох до семи атомів, у якому від одного до двох гетероатомів являють собою гетероатоми, вибрані з азоту, кисню та сірки. Атоми азоту, вуглецю або сірки у гетероциклі можуть бути необов'язково окислені; атом азоту може бути необов'язково кватернізований. Як використовується в цьому документі, термін "гетероциклі" або "гетероциклічне кільце" відноситься до кілець, які є насиченими, якщо не вказано інше, наприклад, у деяких варіантах здійснення "гетероциклі" або "гетероциклічне кільце" відноситься до кілець, які є насиченими або частково насиченими, якщо зазначено. Приклади такого гетероциклілу включають, але не обмежуються цим, діоксоланіл, імідазолідиніл, ізотіазолідиніл, ізоксазолідиніл, морфолініл, 2-оксопіперазиніл, 2-оксопіперидиніл, 2-оксопіролідініл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, 4-піперидоніл, піролідініл, піразолідиніл, тіазолідиніл, тетрагідрофураніл, тританіл, тетрагідропіраніл, тіоморфолініл, тіаморфолініл, 1-оксо-тіоморфолініл та 1,1-діоксо-тіоморфолініл.

Термін "гідрокси" або "гідроксил" відноситься до радикалу -ОН.

Термін "інгібітор реплікації ВІЛ", як використовується в цьому документі, призначений для позначення засобу, здатного знижувати або усувати здатність ВІЛ реплікуватися в клітині-хазяїні, будь-то *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*.

Термін "інгібітор реплікації ВГВ", як використовується в цьому документі, призначений для позначення засобу, здатного знижувати або усувати здатність ВГВ реплікуватися в клітині-хазяїні, будь-то *in vitro*, *ex vivo* або *in vivo*.

Термін "сsaveць" включає людей і як домашніх тварин, таких як лабораторні тварини та тварини-компаньйони (наприклад, кішки, собаки, свиня, велика рогата худоба, вівці, кози, коні, кролики), так і тварин, що відрізняються від домашніх, таких як дикі тварини тощо.

Термін "необов'язковий" або "необов'язково" означає, що подія або обставина, що описана нижче, може статися або може не статися, і що опис включає випадки, коли вказана подія або обставина відбувається, і

випадки, коли цього не відбувається. Наприклад, "необов'язково заміщений гетероциклі" означає, що гетероциклічний радикал може або не може бути заміщеним, і що опис включає як заміщені гетероциклічні радикали, так і гетероциклічні радикали, що не містять заміни.

Термін "оксо" відноситься до замісника =O.

"Фармацевтична композиція" відноситься до складу сполуки з варіантів здійснення, описаних у цьому документі, і середовища, загальноприйнятого в цій галузі техніки для доставки біологічно активної сполуки до організму ссавців, наприклад, людей. Таке середовище включає всі фармацевтично прийнятні допоміжні речовини.

[0069] "Фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" включає, без обмежень, будь-який ад'ювант, носій, допоміжну речовину, ковзну речовину, підсолоджувач, розріджувач, консервант, барвник/фарбувальну речовину, підсилювач смаку, поверхнево-активну речовину, засіб, що змочує, диспергувальний засіб, суспензуючий засіб, стабілізатор, ізотонічний засіб, розчинник, емульгатор або іншу фармакологічно неактивну речовину, яка складена в комбінації з фармакологічно активним інгредієнтом фармацевтичної композиції та сумісна з іншими інгредієнтами складу та є придатною для застосування у людей без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції і т. п.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", як використовується в цьому документі, відноситься до солей таких сполук, які придатні для використання у фармацевтичному контексті, тобто солей, які, у межах обґрунтованого медичного судження, придатні для використання в контакт з тканинами людини та/або тварин без надмірної токсичності, подразнення, алергічної реакції тощо, і відповідають розумному співвідношенню користь/ризик. Фармацевтично прийнятні солі добре відомі в цій галузі техніки. Наприклад, S. M. Berge et al. детально описують кілька фармацевтично прийнятних солей у Journal of Pharmaceutical Sciences. S. M. Berge et al., J. Pharma. Sci., 66:119 (1977).

Приклади "фармацевтично прийнятних солей" сполук, описаних у цьому документі, включають солі, отримані з відповідної основи, наприклад лужного металу (наприклад, натрію, калію), лужноземельного металу (наприклад, магнію), амонію та NX_4^+ (де X являє собою C_{1-4} алкіл). Фармацевтично прийнятні солі атома азоту або аміногрупи включають, наприклад, солі органічних карбонових кислот, таких як оцтова, трифтороцтова, адипінова, аскорбінова, аспарагінова, масляна, камфорна, корична, лимонна, диглюконова, глутамінова, гліколева, гліцерофосфорна, мурашина, гексанова, бензойна, молочна, фумарова, винна, малеїнова, гідроксималеїнова, малінова, яблучна, мигдальна, ізетіонова, лактобіонова, ніотинова, щавлева, памова, пектинова, фенілоцтова, 3-фенілпропіонова, півалінова, пропіонова, піровиноградна, саліцилова, стеаринова, сульфамілова, винна, ундеканова та бурштинова кислоти; органічні сульфонові кислоти, такі як метансульфонова, етансульфонова, камфорсульфонова, мезитилсульфонова, бензенсульфонова, п-толуолсульфонова кислоти, нафталінсульфонова та 2-нафталінсульфонова кислота; та неорганічні кислоти, такі як такі як соляна, бромистоводнева, сірчана, фосфорна, азотна та сульфамінова кислоти. Фармацевтично прийнятні солі сполуки гідроксильної групи включають аніон вказаної сполуки у комбінації з відповідним катіоном, таким як Na^+ і NX_4^+ (де X незалежно вибрано з H або C_{1-4} алкільної групи).

Для терапевтичного застосування солі активних інгредієнтів сполук, описаних у цьому документі, зазвичай, будуть фармацевтично прийнятними, тобто вони будуть являти собою солі, отримані з фізіологічно прийнятною кислотою або основою. Однак солі кислот або основ, які не є фармацевтично прийнятними, також можуть знайти застосування, наприклад, при отриманні або очищенні сполуки формули I або іншої сполуки варіантів здійснення, описаних у цьому документі. Усі солі, незалежно від того, чи отримані вони з фізіологічно прийнятною кислотою або основою, знаходяться в межах об'єму варіантів здійснення, описаних у цьому документі.

Солі металів зазвичай отримують шляхом взаємодії гідроксиду металу зі сполукою відповідно до варіантів здійснення, описаних у цьому документі. Приклади солей металів, отриманих таким чином, являють собою солі, що містять Li^+ , Na^+ та K^+ . Більш розчинна сіль металу може осаджуватися із розчину більш розчинної солі шляхом додавання відповідної сполуки металу.

Крім того, солі можуть бути утворені в результаті додавання кислоти деяких органічних і неорганічних кислот, наприклад HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 або органічних сульфокислот, до основних центрів, зазвичай амінів. Зрештою, слід розуміти, що композиції у цьому документі містять сполуки, описані в цьому документі, у їх неіонізованих, а також цвіттеріонній формі.

"Профілактика" або "попередження" означає будь-яке лікування захворювання або стану, яке призводить до того, що клінічні симптоми захворювання або стану не розвиваються. У деяких варіантах здійснення композиції можуть вводити суб'єкту (включно з людиною), який має ризик виникнення захворювання або стану. Як використовується в цьому документі, терміни "здійснення попередження" та "попередження" стосуються введення сполуки, композиції або фармацевтично прийнятної солі відповідно до варіантів здійснення, розкритих у цьому винаході, до або після впливу на індивідуума ВІЛ або ВГВ, але до виявлення симптомів інфекції ВІЛ або інфекції ВГВ, і/або до виявлення вірусу в крові. Терміни також стосуються попередження проявів симптомів захворювання та/або попередження досягнення виявлених рівнів у крові. Терміни включають як передекспозиційну профілактику (PrEP), так і постконтактну профілактику (PEP), а також явище, що ініціюється профілактикою, або "за вимогою" профілактики. Терміни також стосуються попередження перинатальної передачі ВІЛ від матері до дитини шляхом введення матері до народження та дитині впродовж перших днів життя. Терміни також стосуються попередження передачі ВІЛ шляхом переливання крові.

"Спіро" або "спіроцикло" означає кільцеву структуру, описану в цьому документі, яка має дві кільцеві структури, кожна з яких може бути карбоциклічною або гетероциклічною, які з'єднані через один спільний атом (цей атом позначається як спіроатом). Відповідно, "спіроцикло" означає спіроциклоалкільний радикал або спірогетероциклоалкільний радикал. "Диспіро" або "диспіроцикло" означає кільцеву структуру, описану в цьому документі, яка має три кільцеві структури, кожна з яких може бути карбоциклічною або гетероциклічною, які з'єднані через два атоми спіро.

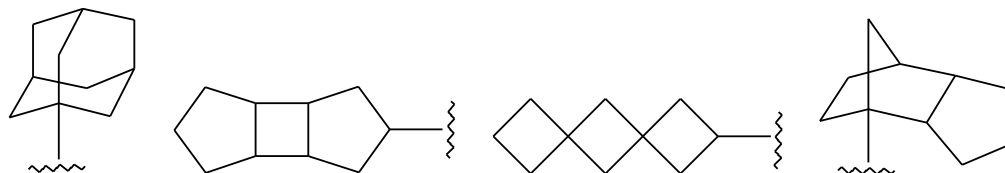
Термін "стереоізомер" відноситься до сполуки, що складається з тих же атомів, які з'єднані такими ж зв'язками, але мають різні трьохмерні структури, які не є взаємозамінними. Цей винахід розглядає різні стереоізомери та їх суміші і включає "енантіомери", які відносяться до двох стереоізомерів, молекули яких є непереміщуваними при дзеркальних відображеннях один одного. У будь-якому з варіантів здійснення, описаних у цьому документі, сполуки, описані в цьому документі, можуть знаходитися у формі свого стереоізомера.

Як використовується в цьому документі, термін "суб'єкт" означає організм, як правило, ссавця (наприклад, людини). У деяких варіантах людина є дорослим, підлітком або дитячим суб'єктом. У деяких варіантах суб'єкт страждає від відповідного захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення суб'єкт є сприйнятливим до захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення суб'єкт виявляє один або більше симптомів або характеристик захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення суб'єкт не виявляє жодних симптомів або характеристик захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою особу, яка має одну або більше ознак, що характеризують схильність або ризик захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою людину. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою особу, якій призначають і/або проводять діагностику та/або терапію та/або профілактику.

Як використовується в цьому документі, "терапевтично ефективна кількість" являє собою кількість, яка викликає бажаний ефект, для якого вона призначена. У деяких варіантах термін "терапевтично ефективна кількість" або "терапевтично ефективна доза" означає кількість, достатню при введенні популяції, яка страждає або сприйнятлива до захворювання або стану відповідно до терапевтичного режиму дозування, для лікування захворювання або стану. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість є такою, що зменшує частоту та/або тяжкість, стабілізує одну або більше характеристик і/або затримує появу одного або більше симптомів захворювання або стану. Спеціалісти в цій галузі зрозуміють, що термін "терапевтично ефективна кількість" фактично не вимагає досягнення успішного лікування в конкретної особи. Скоріше, терапевтично ефективною кількістю може бути така кількість, яка забезпечує певну бажану фармакологічну відповідь у значної кількості суб'єктів при введенні пацієнтам, які потребують такого лікування. У деяких варіантах здійснення посилення на терапевтично ефективну кількість може бути посиленням на кількість, виміряну в одній або більше певних тканинах (наприклад, тканині, ураженій хворобою або станом) або рідинах (наприклад, крові, слині, сироватці, поті, слюзах, сечі тощо). Фахівці в цій галузі зрозуміють, що в деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість може бути сформульована та/або введена в одноразовій дозі. У деяких варіантах здійснення терапевтично ефективна кількість може бути сформульована та/або введена в декількох дозах, наприклад, як частина режиму дозування.

"Лікування" або "лікувальний" стосується підходу щодо отримання сприятливих або бажаних результатів, включно з клінічними результатами. Сприятливі або бажані клінічні результати можуть включати одне або більше з такого: а) інгібування захворювання або стану (наприклад, зменшення одного або більше симптомів, які виникають внаслідок захворювання або стану, і/або зменшення ступеня захворювання або стану); b) сповільнення або зупинка розвитку одного або більше клінічних симптомів, пов'язаних із захворюванням або станом (наприклад, стабілізація захворювання або стану, профілактика або затримка погіршення або прогресування захворювання або стану, і/або профілактика чи затримка поширення (наприклад, метастази) захворювання або стану); і/або c) полегшення захворювання, тобто спричинення регресу клінічних симптомів (наприклад, полегшення стану захворювання, забезпечення часткової або повної ремісії захворювання чи стану, посилення ефекту іншого лікарського засобу, затримка прогресування захворювання, покращення якості життя та/або подовження виживання. Терміни "лікування" та "лікувати", як використовуються в цьому документі, охоплюють введення сполуки, композиції або фармацевтично прийнятної солі згідно з варіантами здійснення, розкритими в цьому документі, для полегшення або усунення симптомів ВІЛ-інфекції або інфекції ВГВ і/або для зменшення вірусного навантаження в суб'єкта, який цього потребує. У деяких варіантах здійснення суб'єкт являє собою людину.

Як використовується в цьому документі, термін "трициклоалкіл" означає вуглеводневий радикал, що має зазначену кількість атомів вуглецю і три кільця, причому кільця можуть бути мостиковими, конденсованими, спіроциклічними або їх комбінацією відносно один одного. У деяких варіантах трициклоалкіл містить від десяти до шістнадцяти атомів вуглецю або від дев'яти до дванадцяти атомів вуглецю, і є насиченим і приєднаним до решти молекули одним зв'язком. Наприклад, трициклодецил може бути мостиковим трициклодецилом, конденсованим трициклодецилом, диспіроциклодецилом або змішаним (наприклад, мостиково-конденсованим) трициклодецилом, відповідно, як показано нижче:



Варіанти здійснення, розкриті в цьому документі, також охоплюють усі фармацевтично прийнятні сполуки формули I, які мічені ізотопно за рахунок того, що один або більше атомів замінено на атом, який має іншу атомну масу або масове число. Приклади ізотопів, які можуть бути включені у розкриті сполуки, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору, хлору та йоду, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I відповідно. У деяких варіантах здійснення ці радіоактивно мічені сполуки застосовні для визначення або вимірювання ефективності сполук, за допомогою характеристики, наприклад, ділянки або способу дії, або афінності зв'язування із фармакологічно важливою ділянкою функціонування. Деякі

ізотопно мічені сполуки формули I, наприклад, ті, що включають радіоактивний ізотоп, застосовні в дослідженнях розподілу лікарського засобу та/або субстрату в тканинах. Радіоактивні ізотопи тритій, тобто ^3H , та вуглець-14, тобто ^{14}C , є особливо прийнятними для цієї мети з огляду на легкість їх включення та легкість виявлення.

У деяких варіантах здійснення заміна більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може давати певні терапевтичні переваги в результаті більш високої метаболічної стабільності. Наприклад, може збільшуватися період напівжиття *in vivo* або можуть зменшуватися вимоги до дозування. Таким чином, за деяких обставин можна віддати перевагу більш важким ізотопам.

Заміщення позитронно-активними ізотопами, такими як ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O та ^{13}N , можна використовувати у дослідженнях позитронно-емісійної томографії (PET) для вивчення зайнятості рецептора субстратом. Мічені ізотопом сполуки формули I можуть бути одержані методиками, відомими фахівцям в цій галузі, або способами, аналогічними тим, які описані в прикладах, викладених нижче, з використанням відповідного міченого ізотопом реагенту замість раніше використовуваного не міченого реагенту.

Способи, композиції, набори та промислові вироби, що пропонуються в цьому документі, використовують або включають сполуки (наприклад, сполуки формули I) або їх фармацевтично прийнятні солі, у яких від 1 до n атомів водню, приєднаних до атома вуглецю, можуть бути замінені на атом дейтерію або D, де n дорівнює кількості атомів водню в молекулі. Як відомо з рівня техніки, атом дейтерію є нерадіоактивним ізотопом атома гідрогену. Такі сполуки можуть підвищувати стійкість до метаболізму і, таким чином, можуть бути застосовні для продовження часу напівжиття сполук, описаних у цьому документі, або їх фармацевтично прийнятних солей, ізомерів або сумішей під час введення ссавцю. Див., наприклад, Allen B. Foster, Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism, 5 Trends Pharmacol. Sci. 524, 524-27 (1984). Такі сполуки можуть бути синтезовані за допомогою способів, відомих у цій галузі, наприклад, з використанням вихідних матеріалів, в яких один або більше атомів водню було замінено дейтерієм.

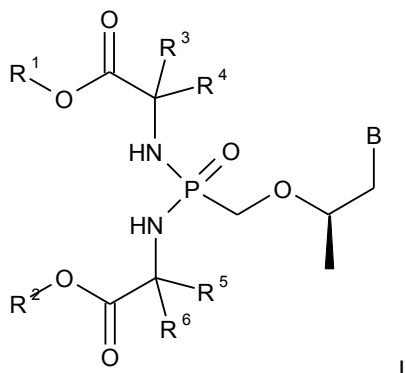
Варіанти здійснення, описані в цьому документі, також включають включення *in vivo* метаболічних продуктів описаних сполук. Такі продукти можуть утворюватися, наприклад, внаслідок окислення, відновлення, гідролізу, амідування, етерифікації і т. д. введеної сполуки, насамперед унаслідок ферментативних процесів. Відповідно, варіанти здійснення, описані у цьому документі, включають сполуки, отримані за допомогою способу, що включає введення сполуки відповідно до варіантів здійснення, описаних у цьому документі, ссавцю протягом періоду часу, достатнього для отримання його метаболічного продукту. Такі продукти зазвичай ідентифікуються шляхом введення міченої радіоактивними ізотопами сполуки відповідно до варіантів здійснення, описаних у цьому документі, у визначеній дозі тварині, такий як щур, миша, морська свинка, мавпа, або людині, що дозволяє забезпечити достатній час для метаболізму та виділення продуктів її перетворення із сечі, крові або інших біологічних зразків.

Сполуки за варіантами здійснення, описані у цьому документі, або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть містити один або більше асиметричних центрів і, таким чином, можуть включати утворення енантіомерів, діастереомерів та інших стереоізомерних форм, які можуть бути визначені як з точки зору абсолютної стереохімії, як (R)-, або (S)-, або як (D)-, або (L)- для амінокислот. Передбачається, що цей винахід включає всі такі можливі ізомери, а також їх рацемічні, скалемічні та оптично чисті форми. Оптично активні (+) і (-), (R)- і (S)-, або (D)- і (L)- ізомери можуть бути отримані з використанням хіральних синтонів або хіральних реагентів, або розділятися за допомогою способів, таких як хроматографія і фракційна кристалізація. Методики отримання/виділення окремих енантіомерів включають хіральний синтез із відповідного оптично чистого попередника або розділення рацемату (або рацемату солі або похідного) з використанням, наприклад, хіральної рідинної хроматографії високого тиску (HPLC). Коли описані у цьому документі сполуки містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії та якщо не зазначено інше, мається на увазі, що сполуки включають як E, так і Z геометричні ізомери. Аналогічним чином всі таутомерні форми також повинні бути включені.

Сполуки

У цьому документі представлені сполуки, які функціонують як засоби проти ВІЛ або засоби проти ВГВ, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, необов'язково в комбінації з одним або більше (наприклад, двома, трьома або чотирма) додатковими терапевтичними засобами, а також способи застосування таких сполук і композицій. Усі описані в цьому документі варіанти здійснення сполук включають будь-яку їх фармацевтично прийнятну сіль, стереоізомер або суміш стереоізомерів.

В одному варіанті здійснення передбачена сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль:



I

де

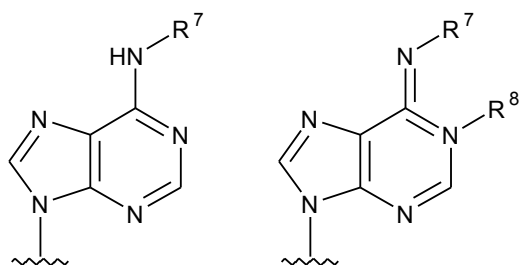
R^1 та R^2 незалежно вибрані з C_{1-12} алкілу, арил- C_{1-4} алкілену, C_{3-7} циклоалкілу, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілену, арил- C_{3-7} циклоалкілену, C_{7-12} спіроциклоалкілу, C_{7-12} спіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, мостикового C_{5-10} біциклоалкілу, мостикового C_{5-10} біциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, конденсованого C_{5-10} біциклоалкілу, C_{10-16} диспіроциклоалкілу, C_{10-16} диспіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілену, мостикового C_{9-12} трициклоалкілу, мостикового C_{9-12} трициклоалкіл- C_{1-4} алкілену, C_{3-7} циклоалкіл- C_{3-7} циклоалкілену, і від 5- до 7-членного моноциклічного гетероциклілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O та S, причому кожен C_{1-12} алкіл, арил- C_{1-4} алкілен, C_{3-7} циклоалкіл, C_{3-7} циклоалкіл- C_{1-4} алкілен, арил- C_{3-7} циклоалкілен, C_{7-12} спіроциклоалкіл і C_{7-12} спіроциклоалкіл- C_{1-4} алкілен є необов'язково заміщеним від одного до трьох R^a ;

R^3 , R^4 , R^5 та R^6 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу та арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен є необов'язково заміщеним від одного до трьох R^b ; або необов'язково:

R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^b ; або

R^3 та R^4 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; або

R^3 та R^4 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють від 3- до 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ; і R^5 і R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 6-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b ;



В являє собою

або

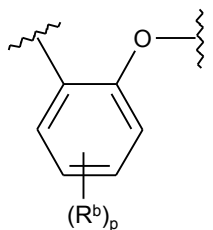
;

R^7 являє собою водень або R^8 ;

R^8 являє собою $-L^1-(L^2)_m-(L^3)_n-R^{8a}$;

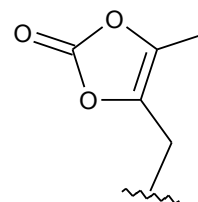
L^1 обирають зі зв'язку, $-C(O)-$ і $-C(O)O-$;

L^2 являє собою C_{1-6} алкілен;

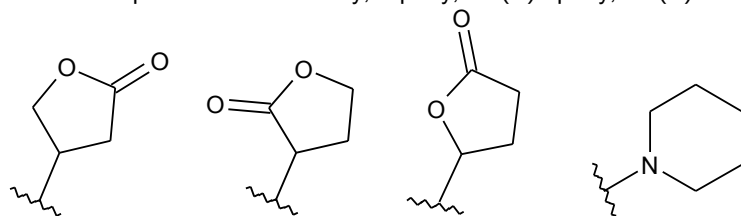


L^3 являє собою $-C(O)O-$ або

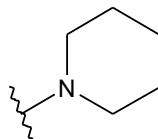
;



R^{8a} обирають з C_{1-12} алкілу, арилу, $-C(O)$ -арилу, $-C(O)$ - C_{1-4} алкілу, $-S-C(O)$ - C_{1-4} алкілу,



та



, причому арил і $-C(O)$ -арил необов'язково

заміщені одним або двома R^c ;

кожен R^a незалежно обирають з C_{1-4} алкілу, галогену, C_{1-4} галогеналкілу й $-O-C_{1-4}$ алкілу;

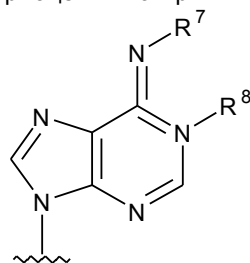
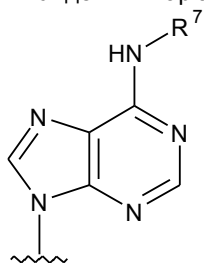
кожен R^b незалежно являє собою C_{1-4} алкіл;

кожен R^c незалежно являє собою C_{1-4} алкіл або $-C(O)O-C_{1-4}$ алкіл;

m і n незалежно дорівнюють 0 або 1; і

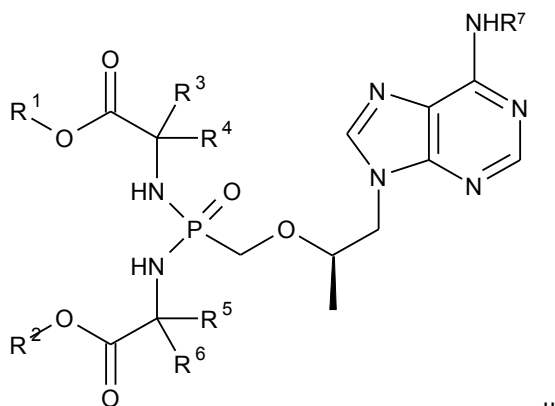
p приймає значення 0, 1 або 2.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, або її фармацевтично прийнятної солі, В являє собою



. У деяких варіантах здійснення В являє собою

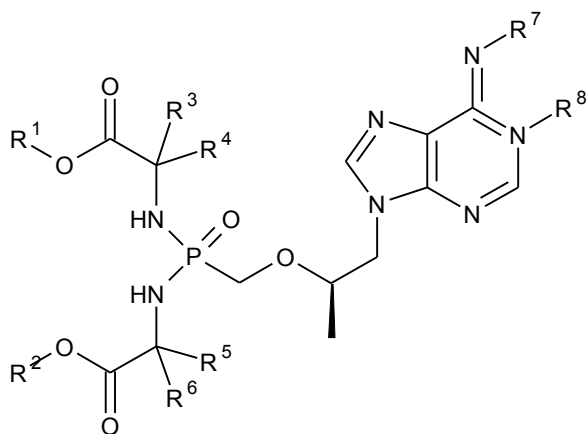
У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули (II):



II

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶ і R⁷ є такими, як визначено у формулі I.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I являє собою сполуку формули (III):



III

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ і R⁸ є такими, як визначено у формулі I.

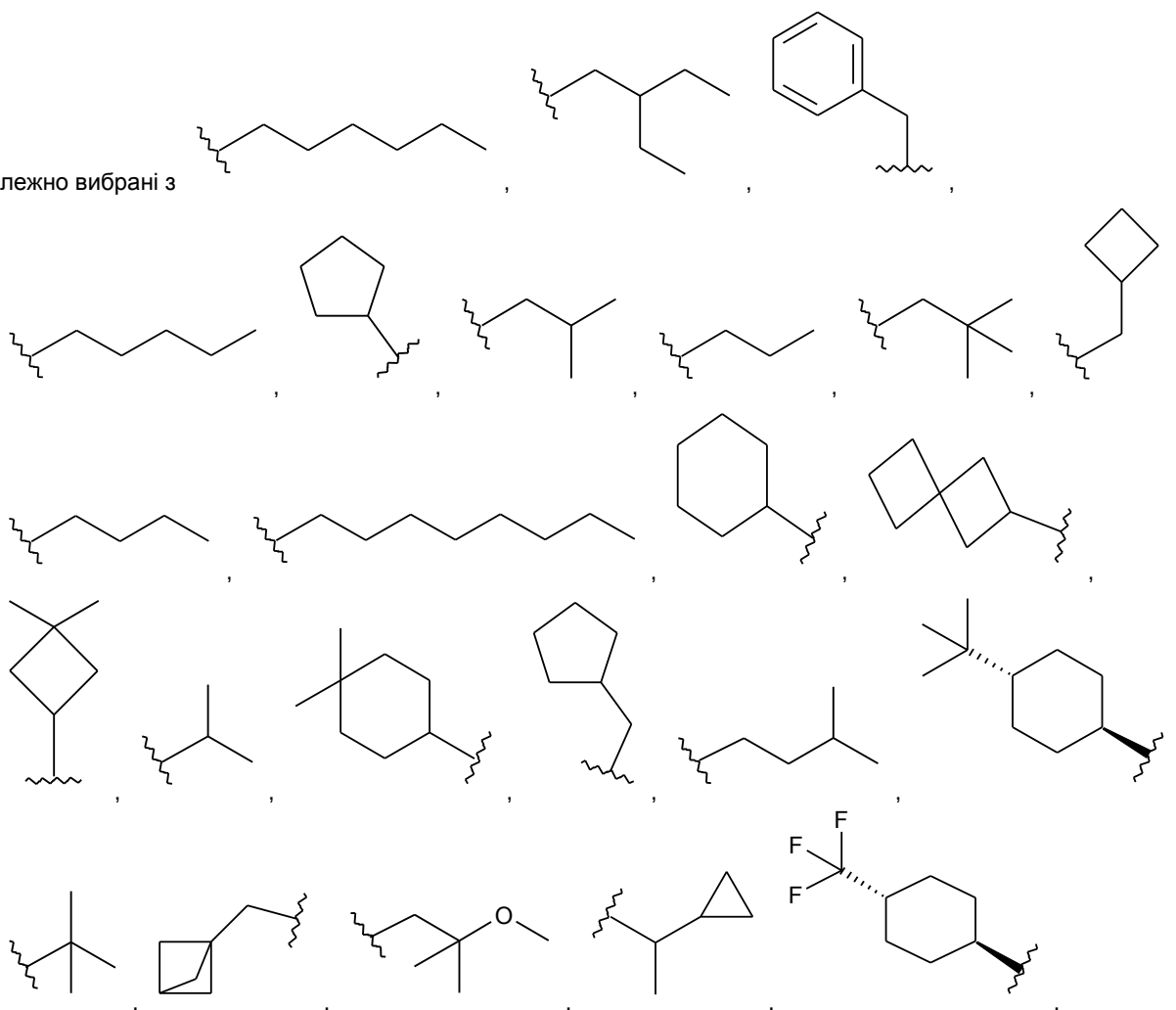
У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R¹ та R² незалежно вибрані з C₁₋₈алкілу, арил-C₁₋₄алкілену, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілену, арил-C₃₋₇циклоалкілену, C₇₋₁₂спіроциклоалкілу, C₇₋₁₂спіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, мостикового C₅₋₁₀біциклоалкілу, мостикового C₅₋₁₀біциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, конденсованого C₅₋₁₀біциклоалкілу, C₁₀₋₁₆диспіроциклоалкілу, C₁₀₋₁₆диспіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкілу, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкіл-C₁₋₄алкілену, C₃₋₇циклоалкіл-C₃₋₇циклоалкілену, і від 5- до 7-членного моноциклічного гетероциклілу, який містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O та S, причому кожен C₁₋₈алкіл, арил-C₁₋₄алкілен, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілен, арил-C₃₋₇циклоалкілен, C₇₋₁₂спіроциклоалкіл і C₇₋₁₂спіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілен є необов'язково заміщеним від одного до трьох R^a, де R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² незалежно вибрані з C₁₋₈алкілу, арил-C₁₋₄алкілену, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілену, арил-C₃₋₇циклоалкілену, C₇₋₁₂спіроциклоалкілу, C₇₋₁₂спіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, мостикового C₅₋₁₀біциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, конденсованого C₅₋₁₀біциклоалкілу, C₁₀₋₁₆диспіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, мостикового C₉₋₁₂трициклоалкіл-C₁₋₄алкілену, C₃₋₇циклоалкіл-C₃₋₇циклоалкілену, і від 5- до 7-членного моноциклічного гетероциклілу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S, причому кожен C₁₋₈алкіл, арил-C₁₋₄алкілен, C₃₋₇циклоалкіл, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілен, арил-C₃₋₇циклоалкілен, C₇₋₁₂спіроциклоалкіл і C₇₋₁₂спіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^a, де R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² незалежно вибрані з C₁₋₈алкілу, C₃₋₇циклоалкілу, C₃₋₇циклоалкіл-C₁₋₄алкілену, C₇₋₁₂спіроциклоалкілу, C₇₋₁₂спіроциклоалкіл-C₁₋₄алкілену та мостикового C₅₋₁₀біциклоалкіл-C₁₋₄алкілену, причому

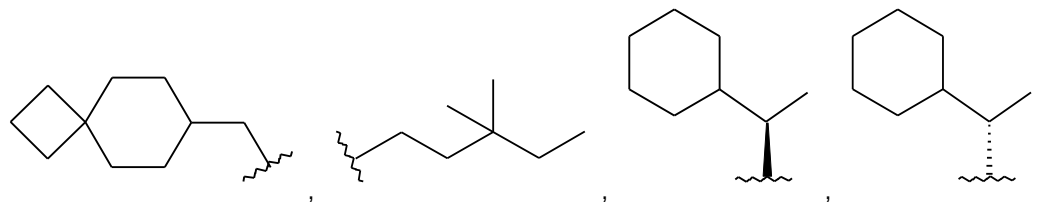
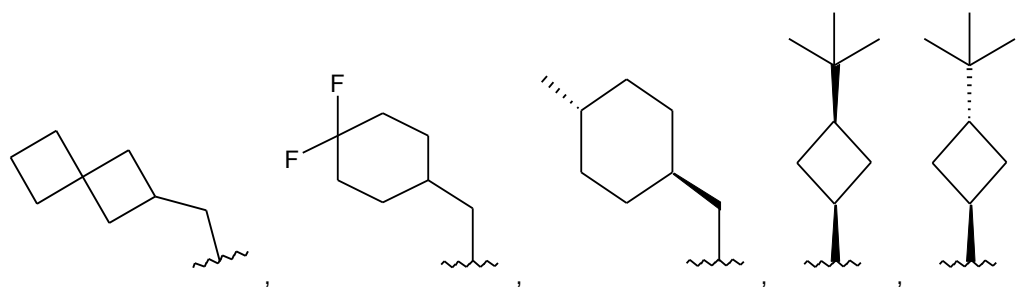
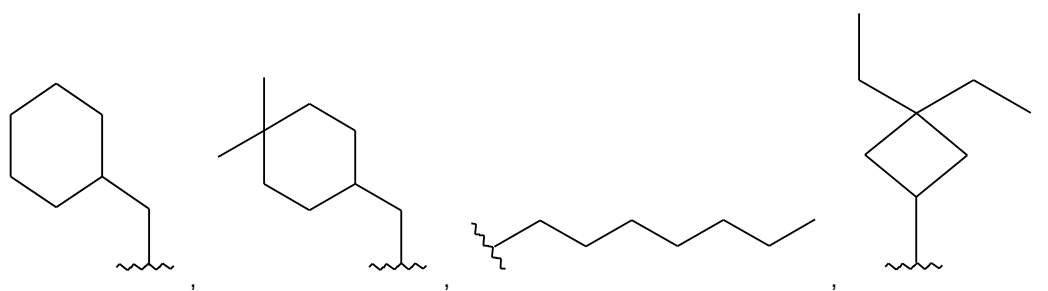
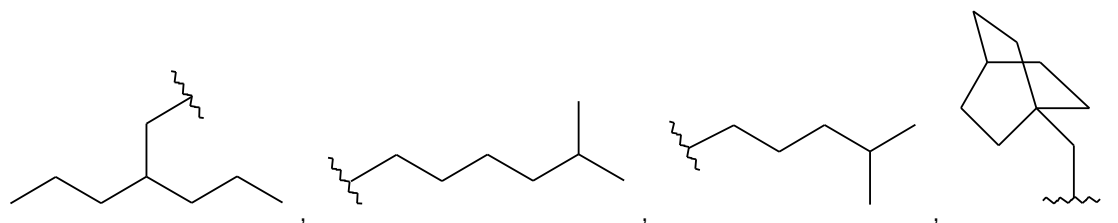
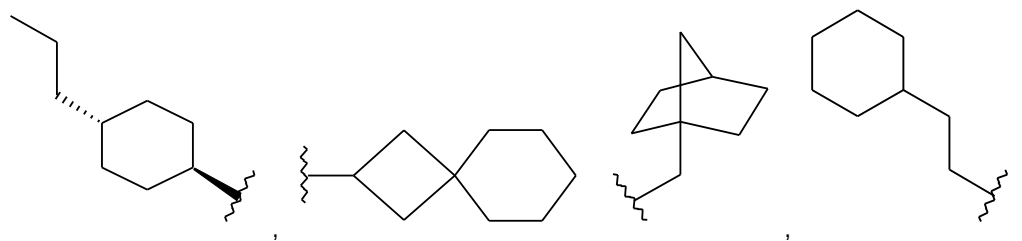
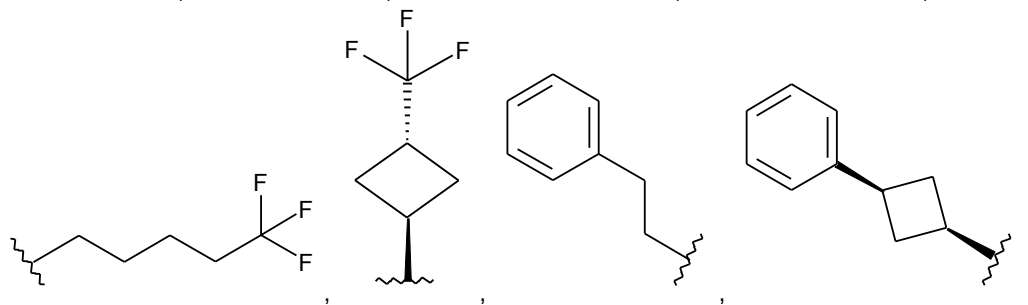
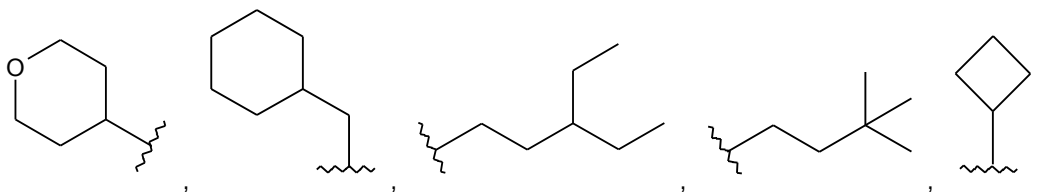
кожен С₁₋₈алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілен, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл і С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілен необов'язково заміщений на від одного до трьох R^a, причому R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² незалежно вибрані з С₅₋₈алкілу, С₅₋₇циклоалкілу, С₅₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілену, С₇₋₉спіроциклоалкілу, С₇₋₉спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілену та мостикового С₅₋₇біциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, причому кожен С₅₋₈алкіл, С₅₋₇циклоалкіл, С₅₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілен, С₇₋₉спіроциклоалкіл, С₇₋₉спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілен і мостиковий С₅₋₇біциклоалкіл-С₁₋₄алкілен необов'язково заміщений на від одного до трьох R^a, причому R^a такий, як визначено вище.

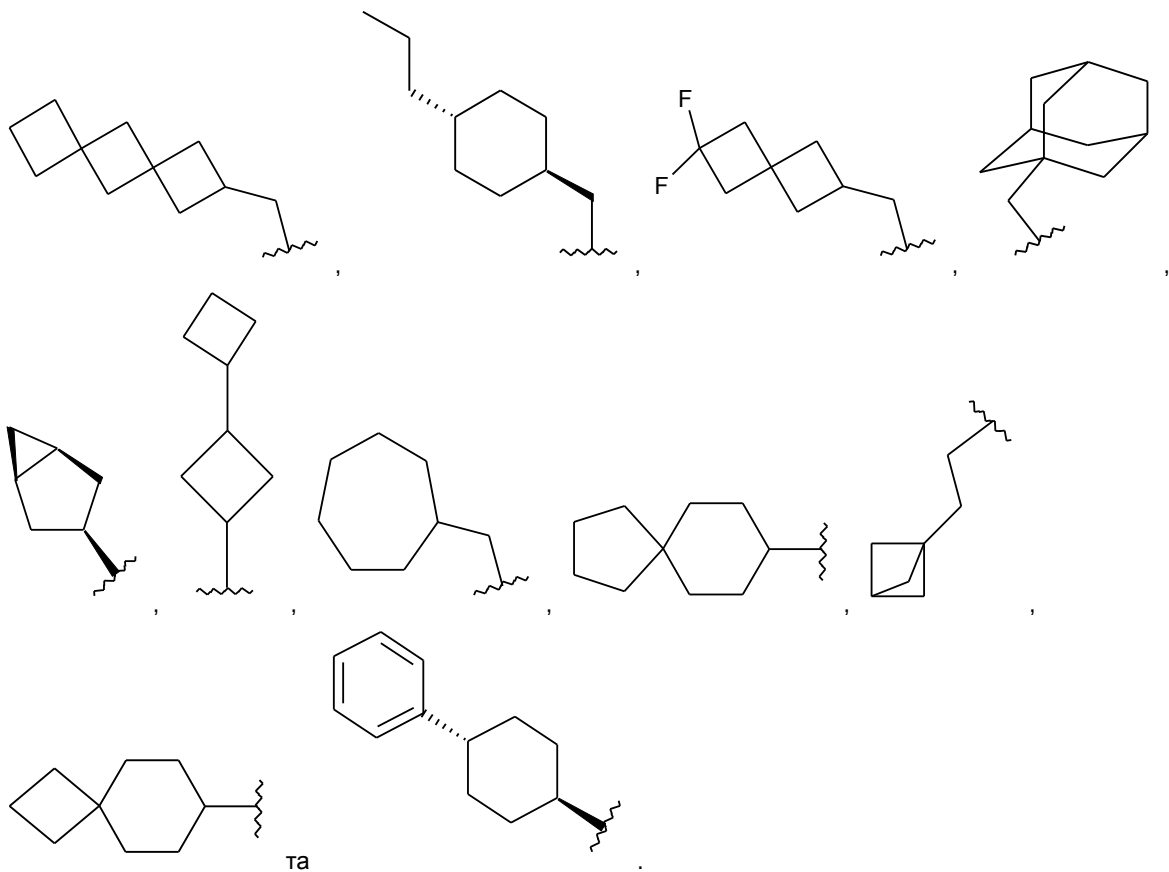
У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R¹ і R² є різними. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими та вибраними з С₁₋₈алкілу, арил-С₁₋₄алкілену, С₃₋₇циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілену, арил-С₃₋₇циклоалкілену, С₇₋₁₂спіроциклоалкілу, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, мостикового С₅₋₁₀біциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, конденсованого С₅₋₁₀біциклоалкілу, С₁₀₋₁₆диспіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, мостикового С₉₋₁₂трициклоалкіл-С₁₋₄алкілену, С₃₋₇циклоалкіл-С₃₋₇циклоалкілен, і від 5- до 7-членного моноциклічного гетероциклілу, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з N, O і S, причому кожен С₁₋₈алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілен, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл і С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^a, де R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими та вибраними з С₁₋₈алкілу, С₃₋₇циклоалкілу, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілену, С₇₋₁₂спіроциклоалкілу, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілену та мостикового С₅₋₁₀біциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, причому кожен С₁₋₈алкіл, С₃₋₇циклоалкіл, С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілен, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл і С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілен необов'язково заміщений на від одного до трьох R^a, причому R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими та вибраними з С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілену, С₇₋₁₂спіроциклоалкілу, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілену та мостикового С₅₋₁₀біциклоалкіл-С₁₋₄алкілену, причому кожен С₃₋₇циклоалкіл-С₁₋₄алкілен, С₇₋₁₂спіроциклоалкіл і С₇₋₁₂спіроциклоалкіл-С₁₋₄алкілен необов'язково заміщений на від одного до трьох R^a, причому R^a такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими та вибраними з С₁₋₈алкілу та С₃₋₇циклоалкілу, причому кожен С₁₋₈алкіл і С₃₋₇циклоалкіл необов'язково заміщений від одного до трьох R^a, де R^a такий, як визначено вище.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R¹ і R²

незалежно вибрані з

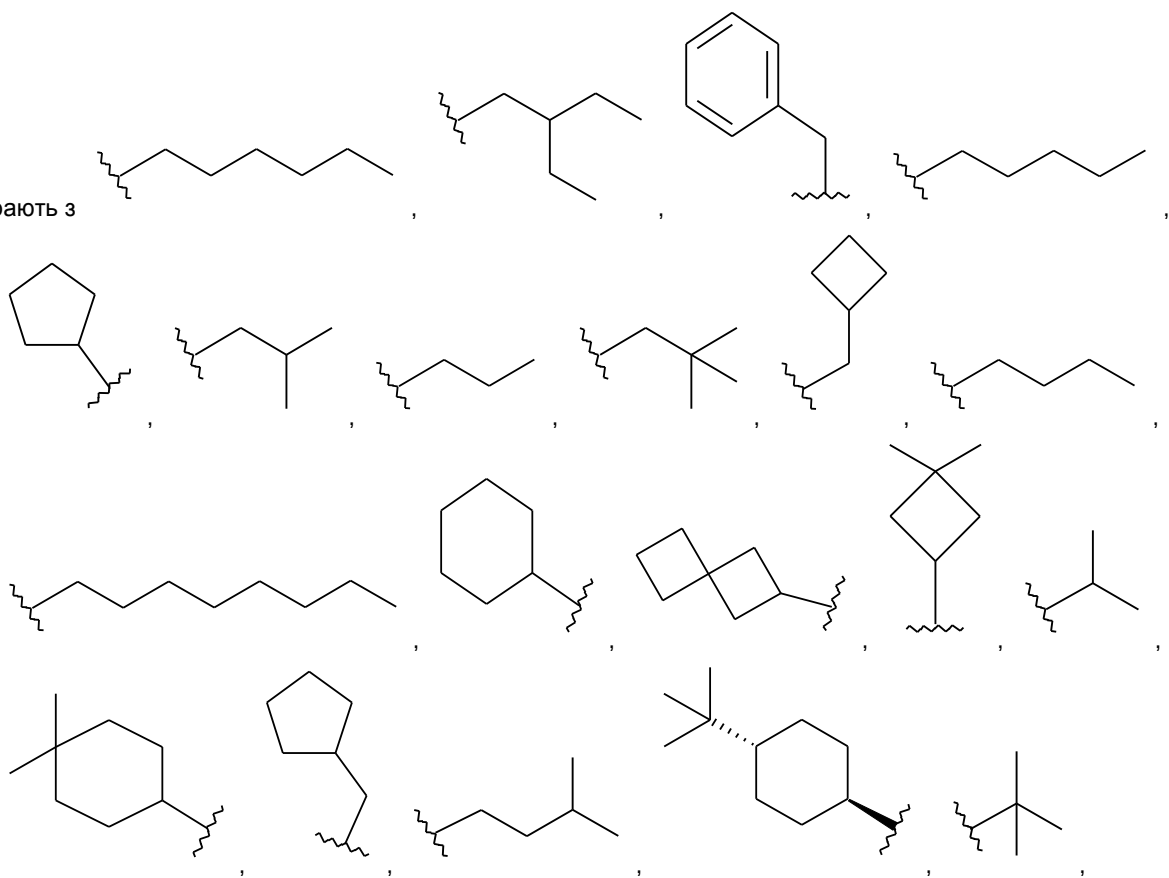


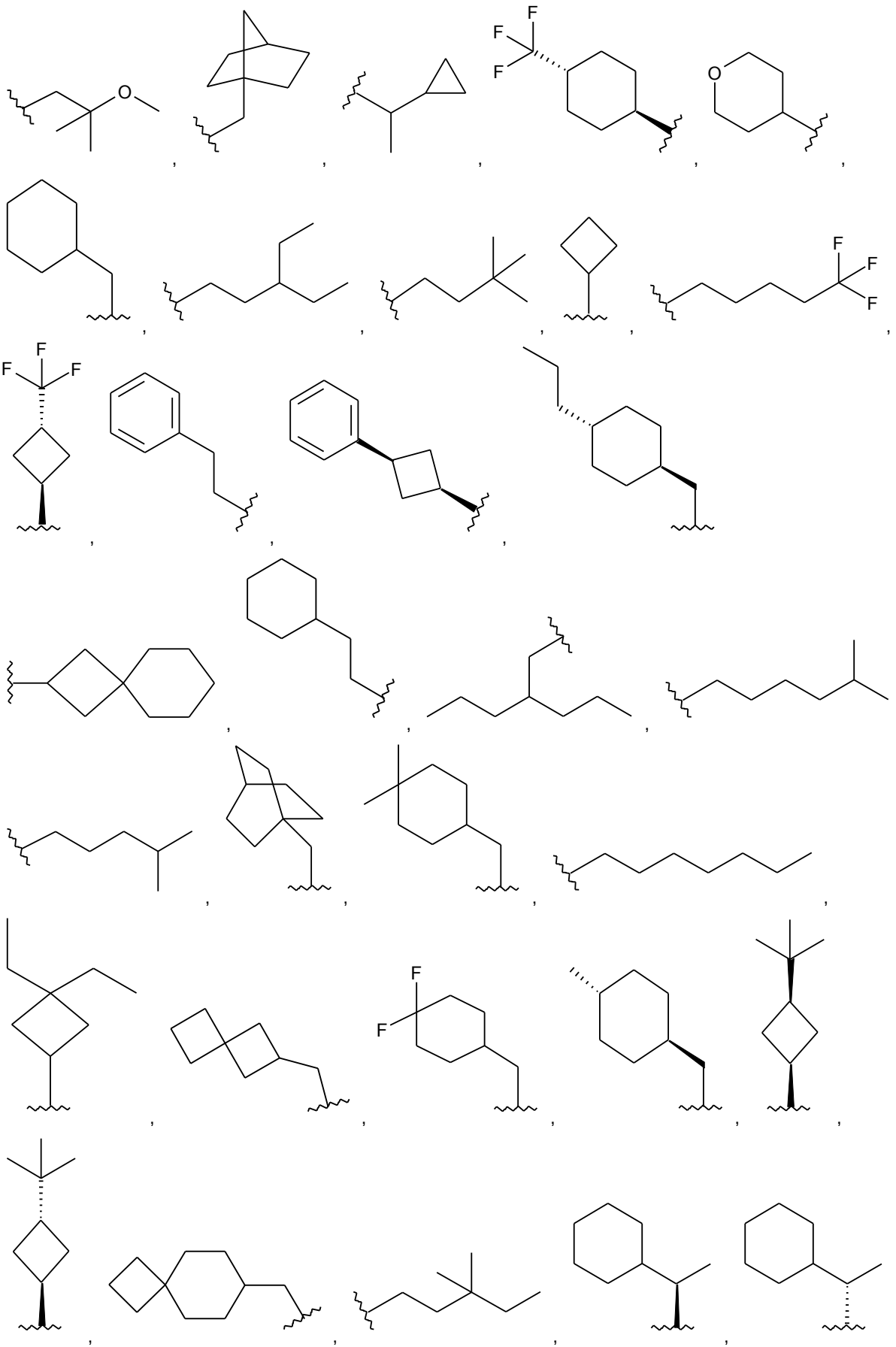


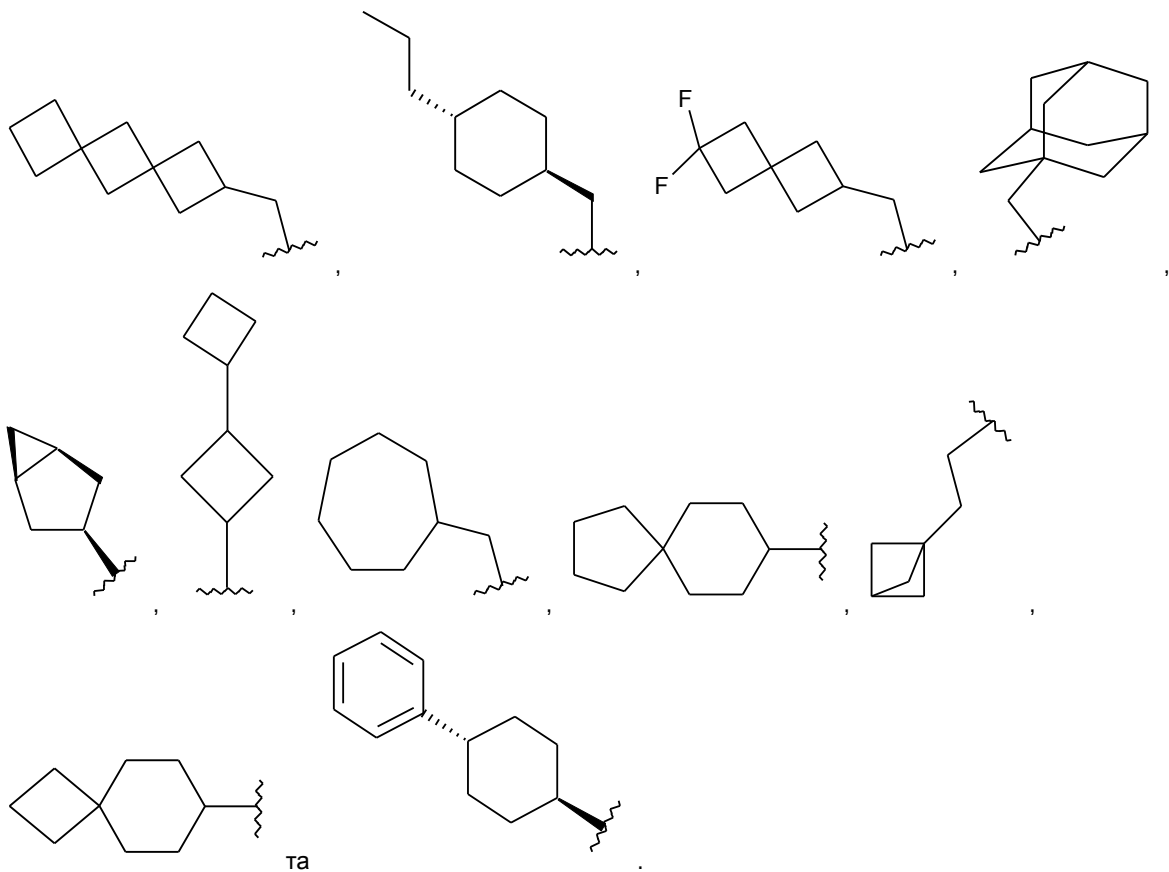


У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R¹

обирають з

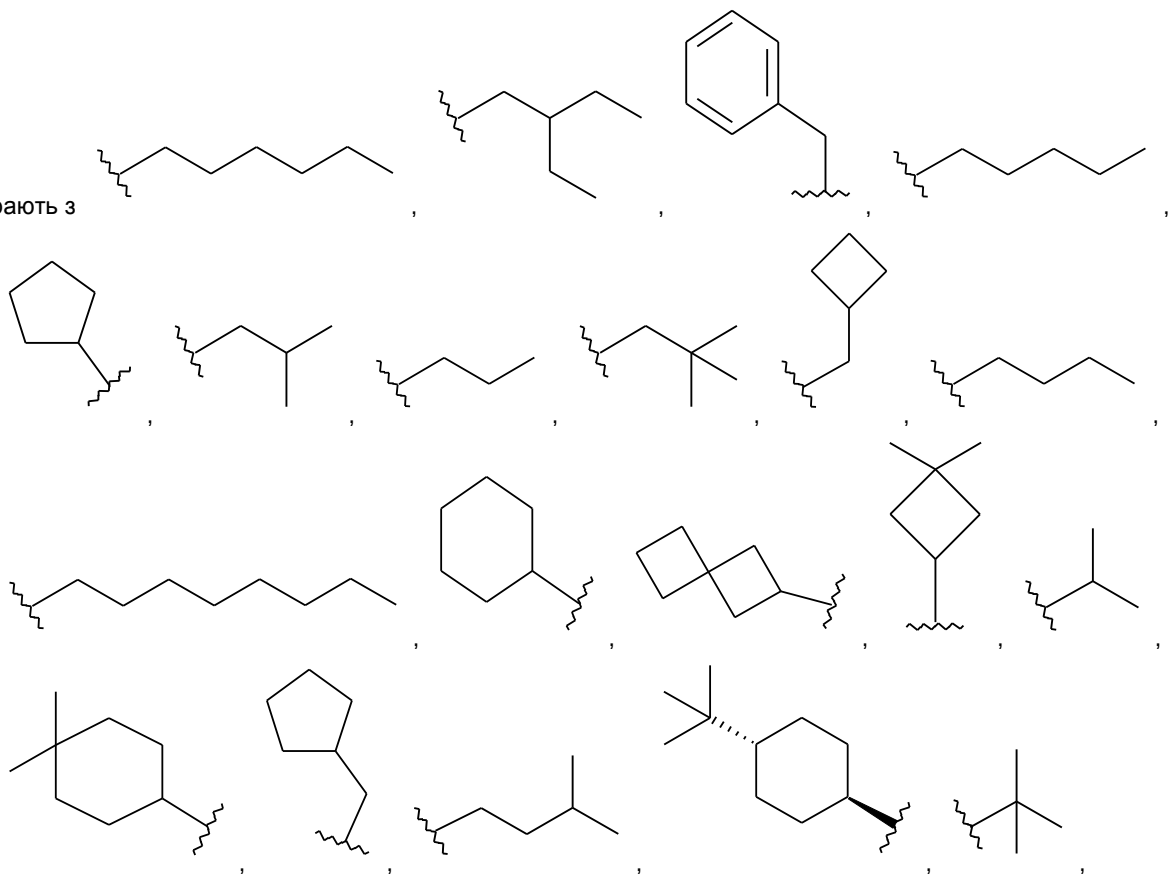


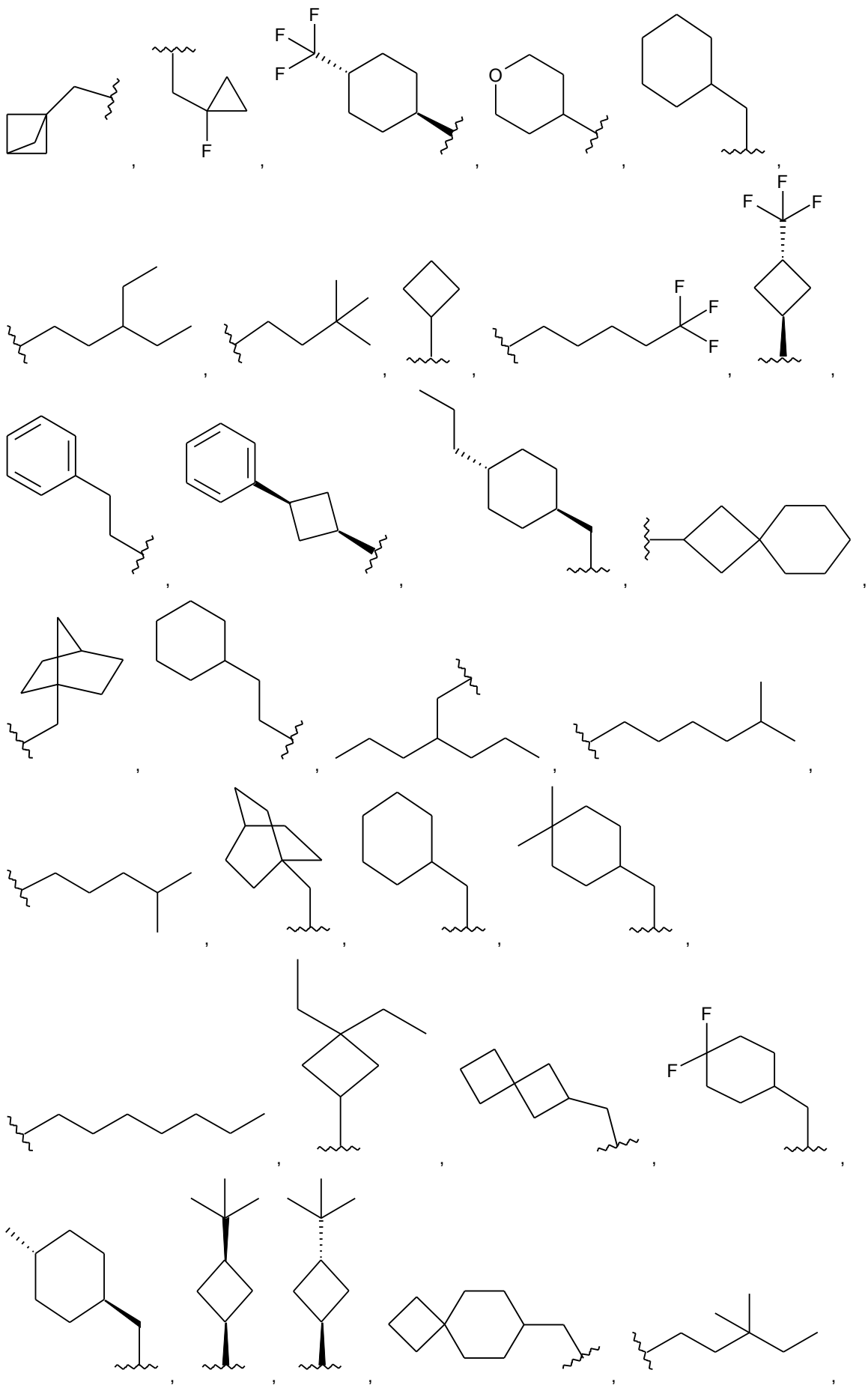


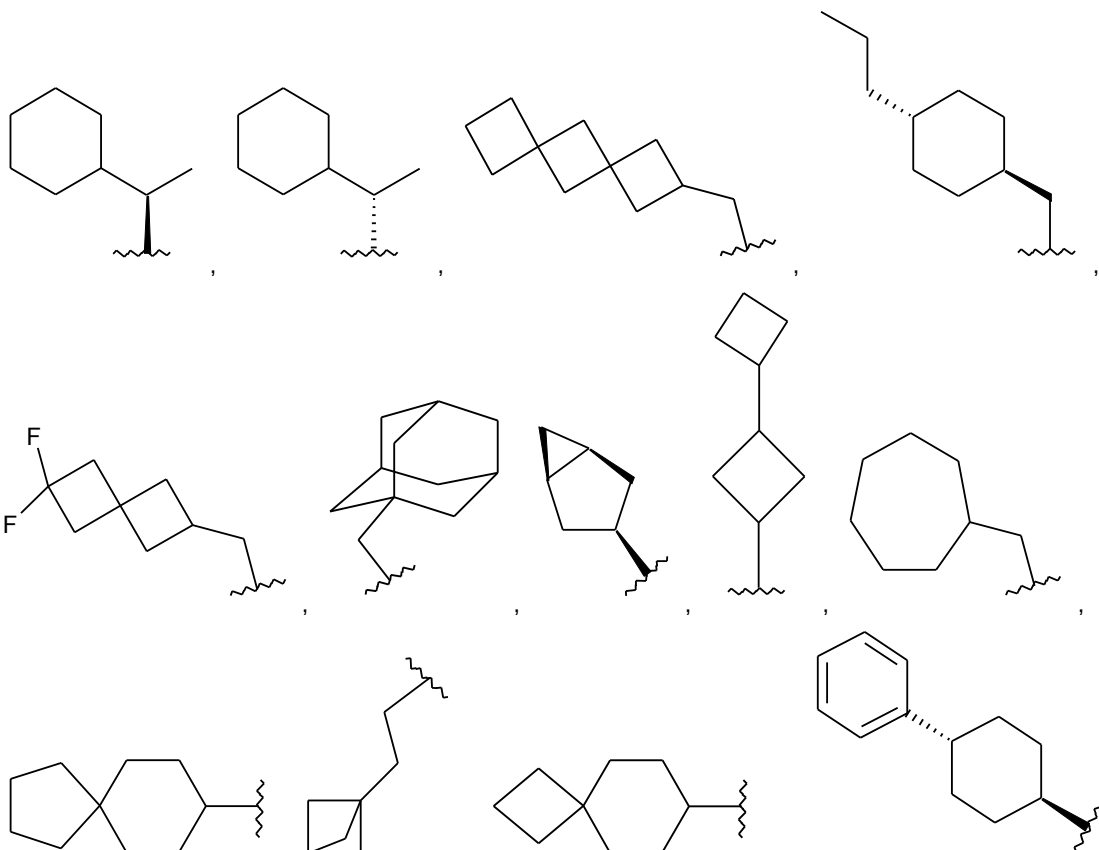


У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R²

обирають з

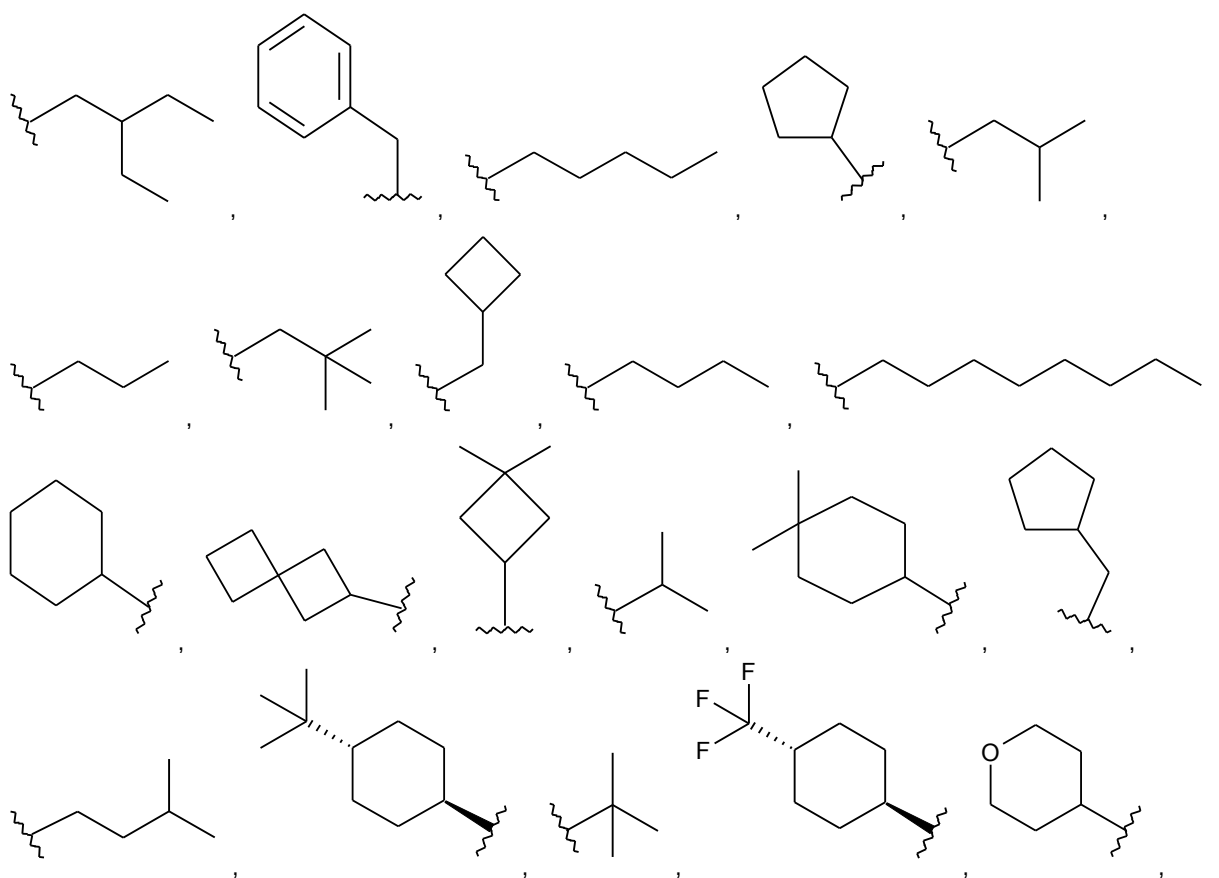


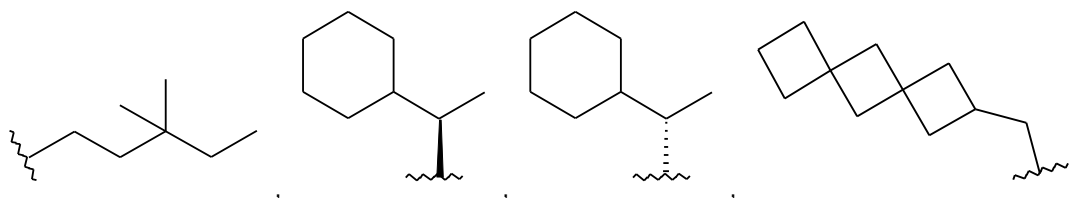
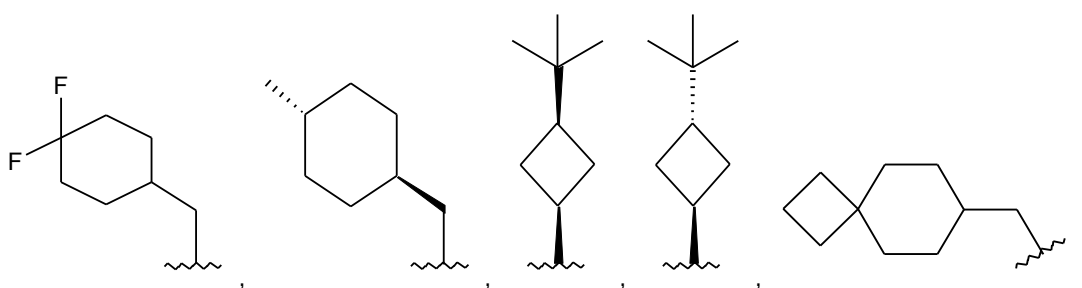
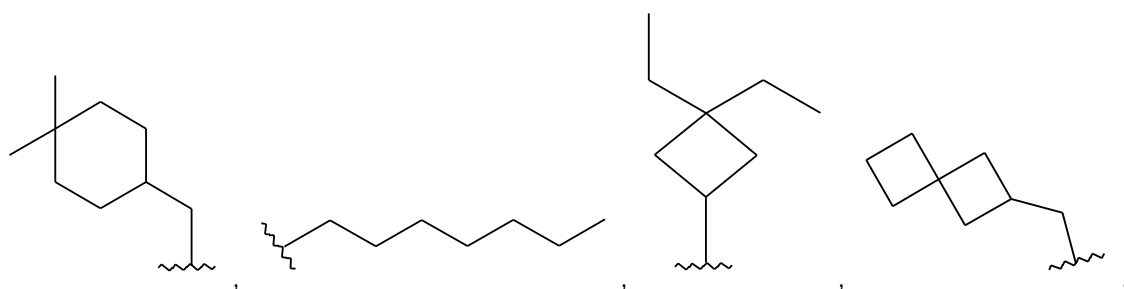
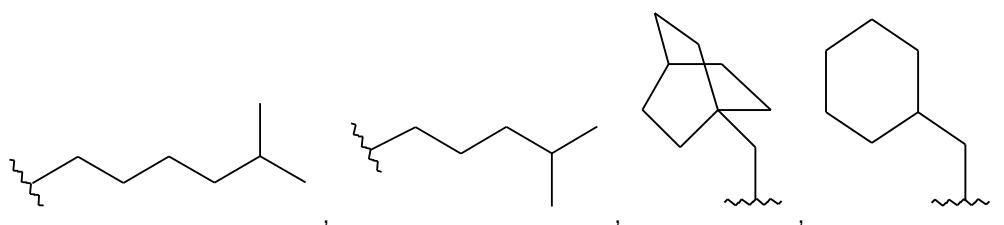
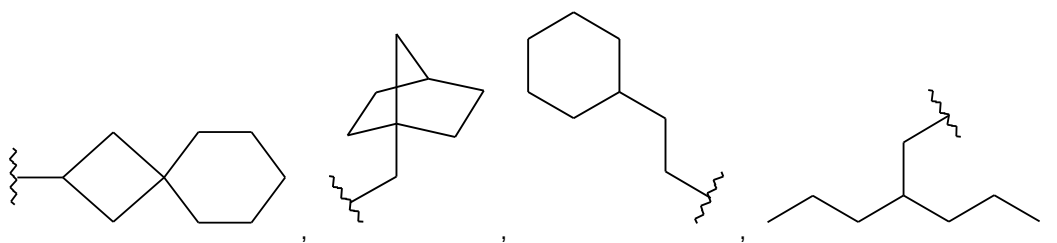
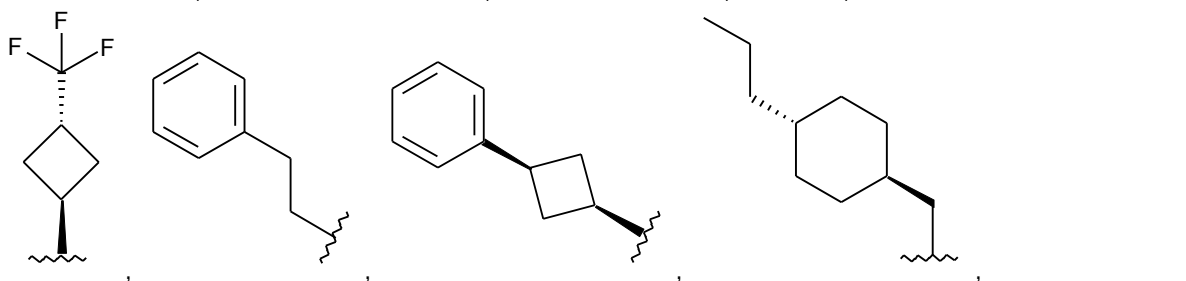
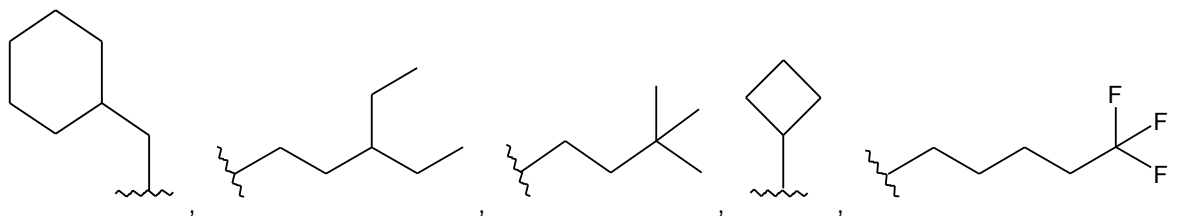


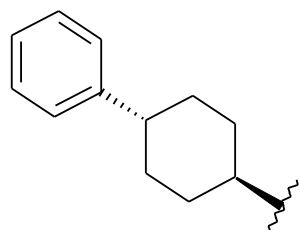
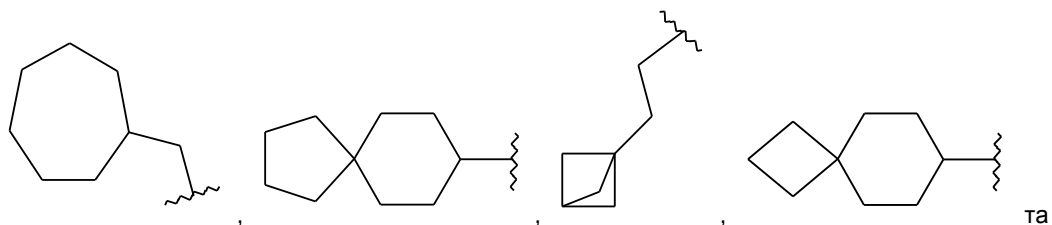
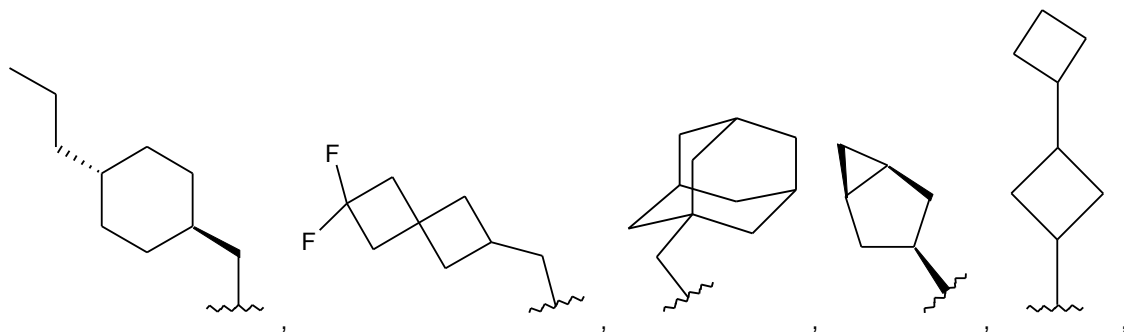


та

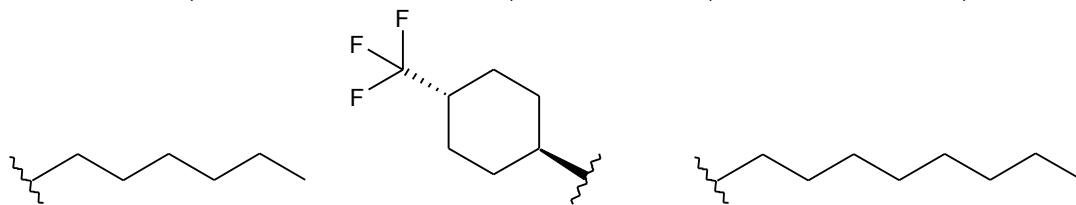
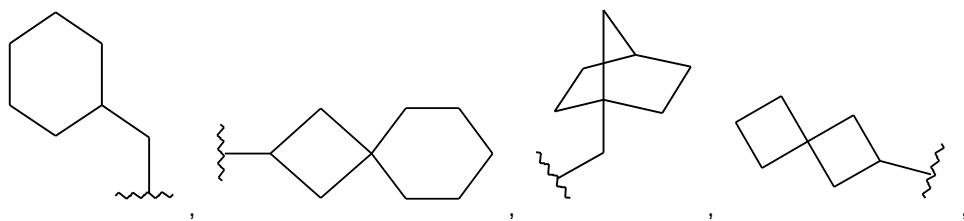
У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими та вибраними з





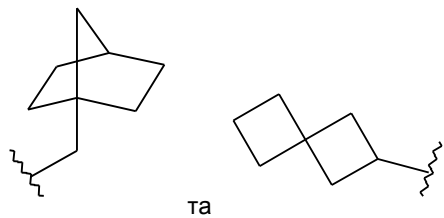


. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими та вибраними з



. У деяких

варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими та вибраними з



. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими та вибраними з

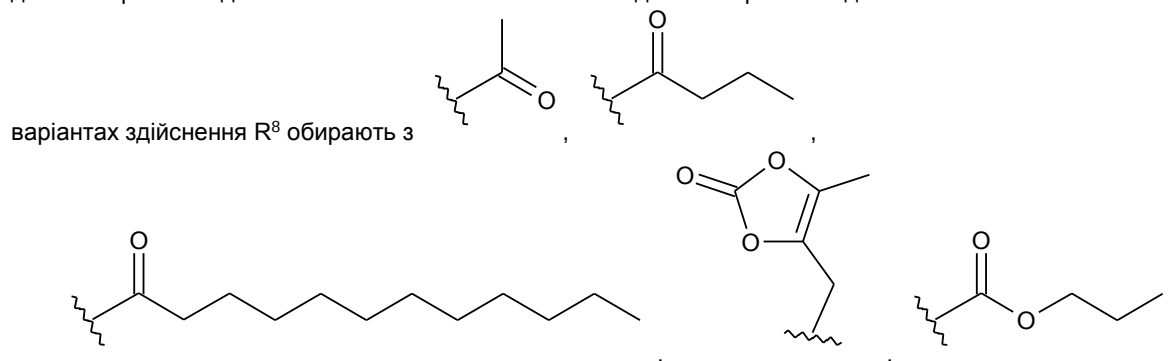


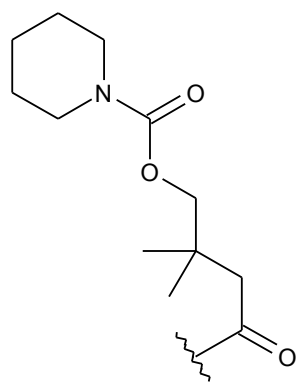
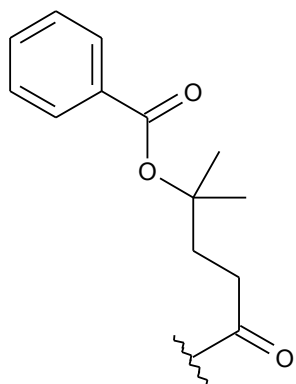
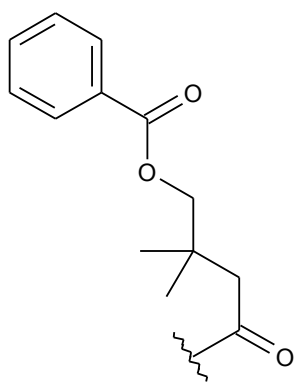
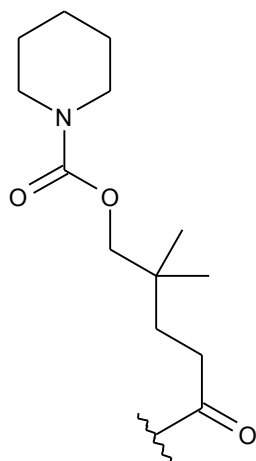
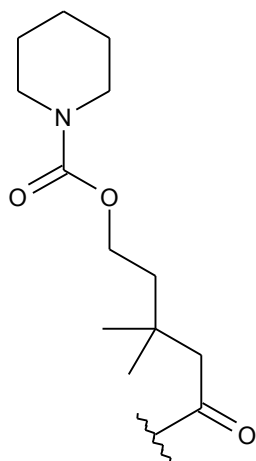
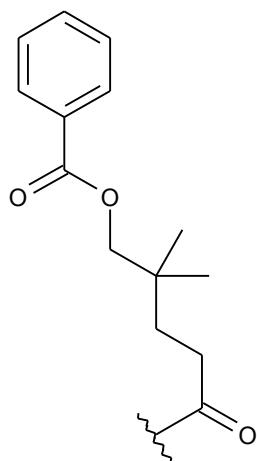
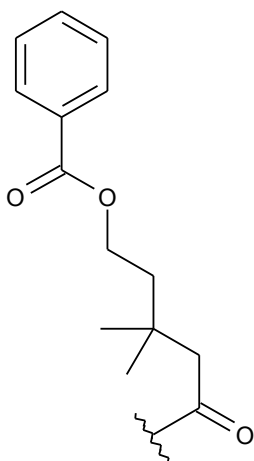
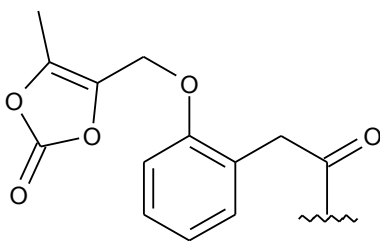
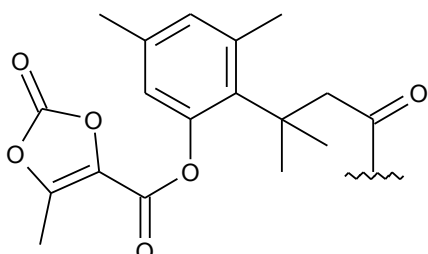
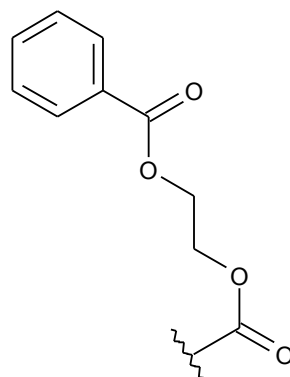
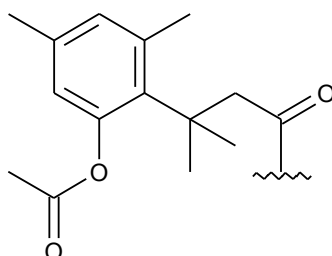
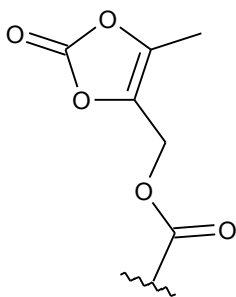
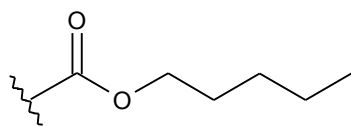
У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R^3 та R^4 незалежно вибрані з C_{1-4} алкілу, C_{3-6} циклоалкілу й арил- C_{1-4} алкілену, причому кожен C_{1-4} алкіл, C_{3-6} циклоалкіл і арил- C_{1-4} алкілен необов'язково заміщений на від одного до трьох R^b ; і R^5 та R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 5-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b , де R^b такий, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R^5 та R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце, причому циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце необов'язково заміщене від одного до трьох R^b , де R^b є таким, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R^5 та R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b . У деяких варіантах здійснення R^5 та R^6 разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b . У деяких варіантах здійснення циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце є незаміщеними. У деяких варіантах здійснення циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце заміщене одним R^b . У деяких варіантах здійснення циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце

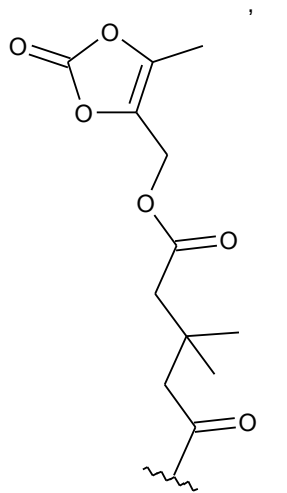
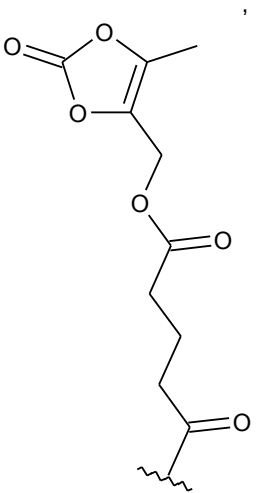
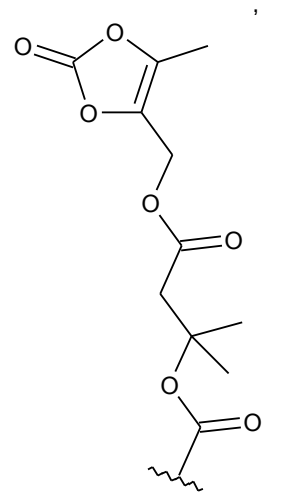
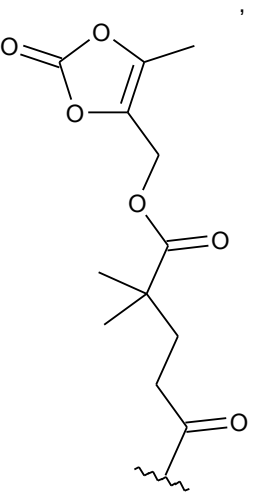
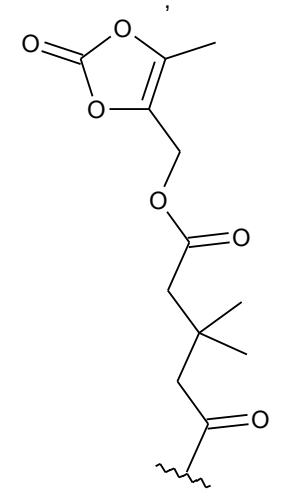
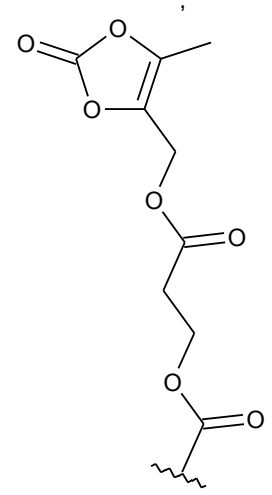
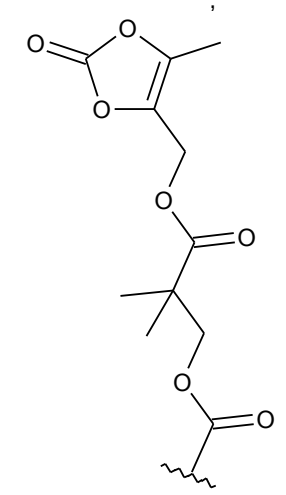
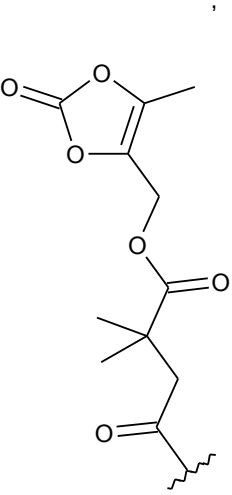
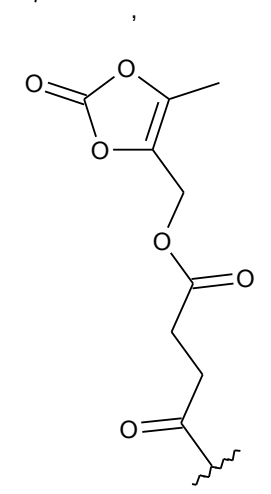
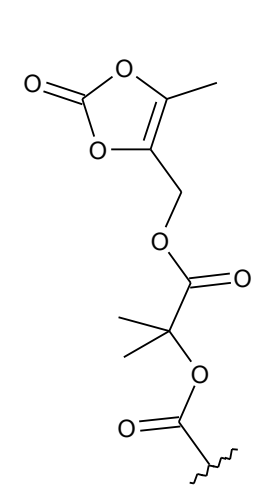
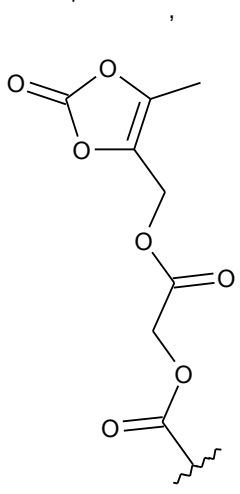
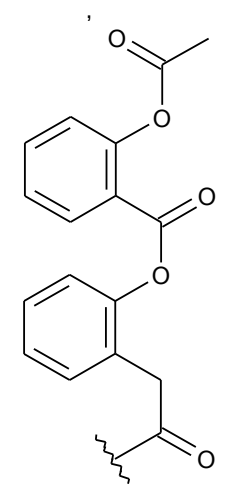
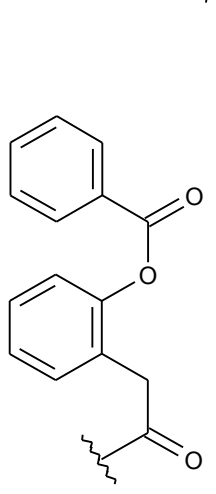
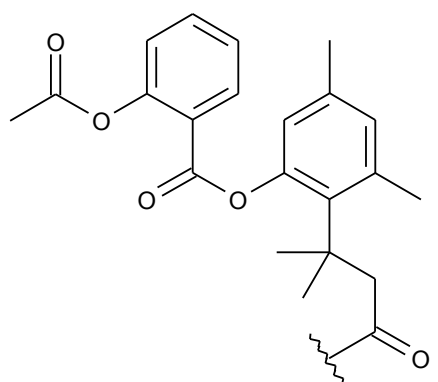
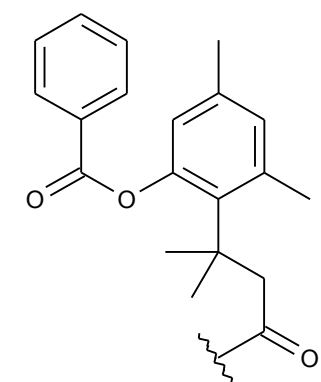
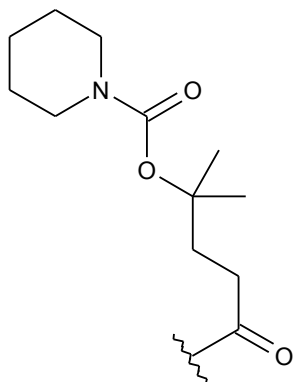
Кільце або циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 5-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b; і R⁵ та R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3- або 5-членне насичене або частково ненасичене карбоциклічне кільце необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце, причому циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце необов'язково заміщене від одного до трьох R^b; і R⁵ та R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце, причому циклопропанове кільце або цикlobутанове кільце необов'язково заміщене від одного до трьох R^b, де R^b є таким, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R⁵ і R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R⁵ і R⁶ з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b, і R⁵ та R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b, і R⁵ та R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють циклопропанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b. У деяких варіантах здійснення R³ та R⁴ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b, і R⁵ та R⁶ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють цикlobутанове кільце, необов'язково заміщене від одного до трьох R^b.

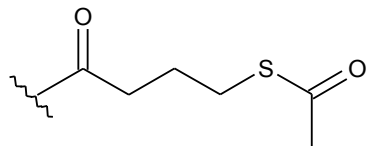
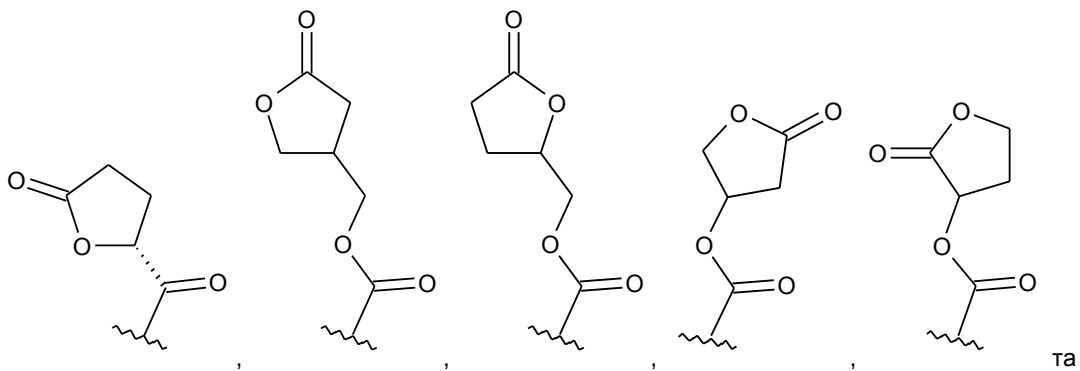
У деяких варіантах здійснення сполучи формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R^3 , R^4 , R^5 і R^6 є однаковими. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл або арил- C_{1-4} -алкілен, причому кожен C_{1-3} -алкіл, C_{3-5} -циклоалкіл або арил- C_{1-4} -алкілен необов'язково заміщений від одного до трьох R^b , де кожен R^b є таким, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил, етил, циклопропіл або бензил, причому кожен метил, етил, циклопропіл або бензил необов'язково заміщений від одного до трьох R^b , де R^b є таким, як визначено вище. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою метил. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою етил. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою циклопропіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^3 , R^4 , R^5 і R^6 являє собою бензил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, R^8 являє собою $-L^1-L^2-L^3-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-L^1-(L^3)_n-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-L^1-(L^2)_m-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-L^1-L^3-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-L^1-L^2-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою $-L^1-R^{8a}$. У деяких варіантах здійснення R^8 являє собою R^{8a} . У деяких

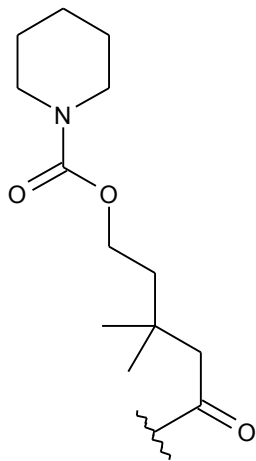
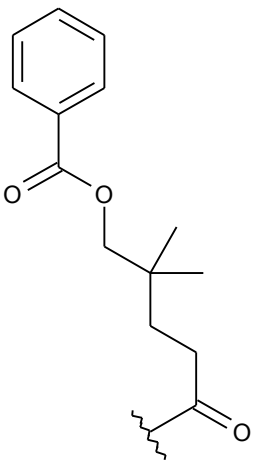
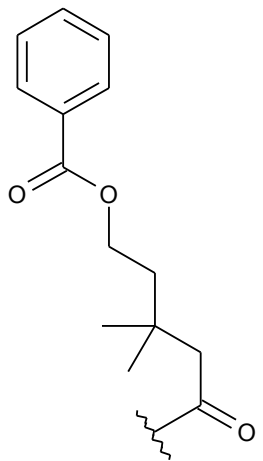
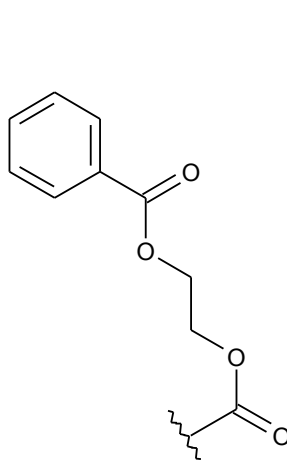
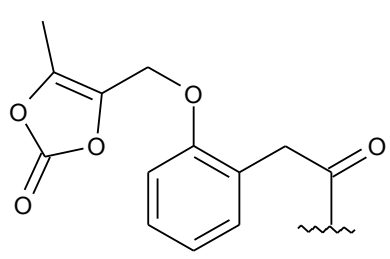
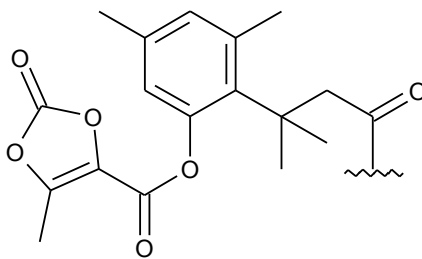
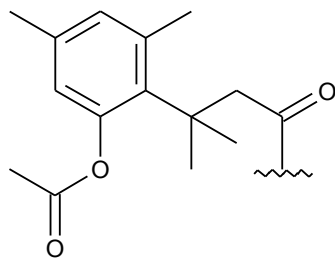
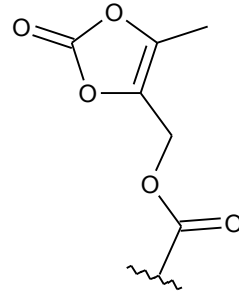
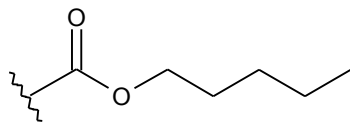
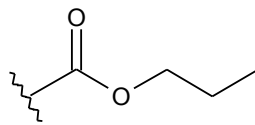
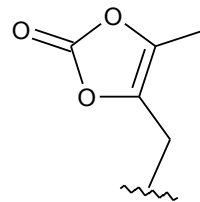
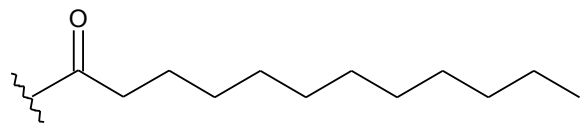
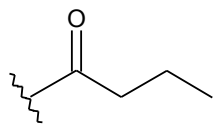
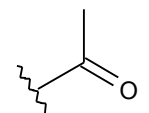


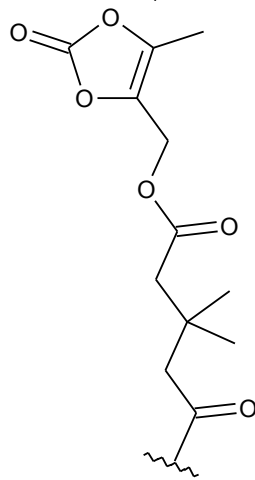
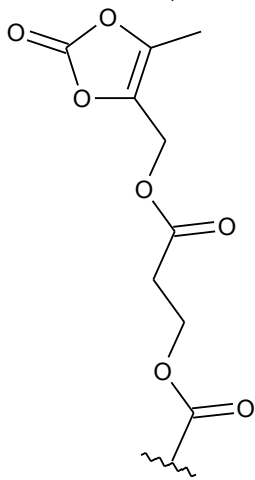
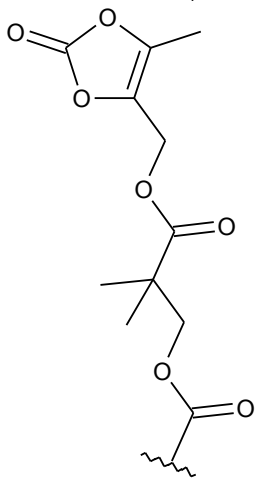
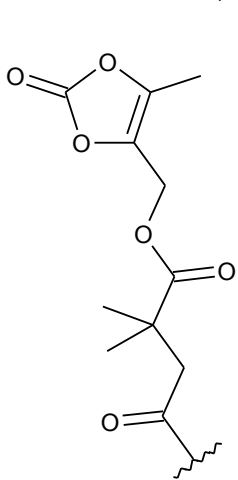
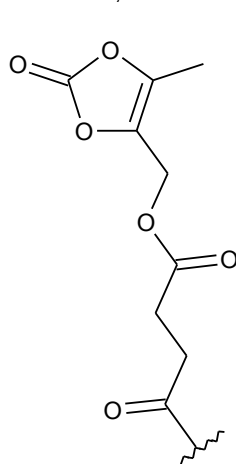
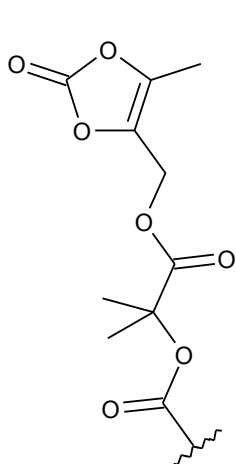
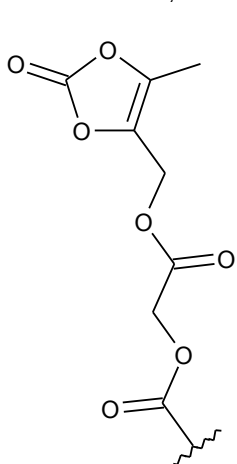
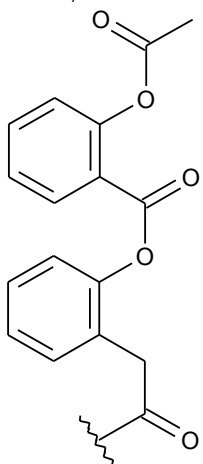
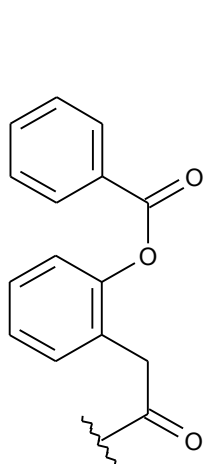
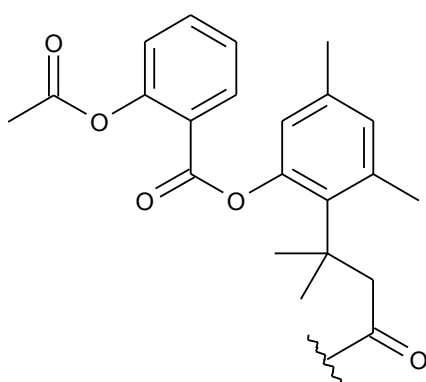
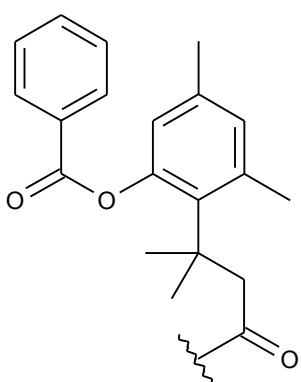
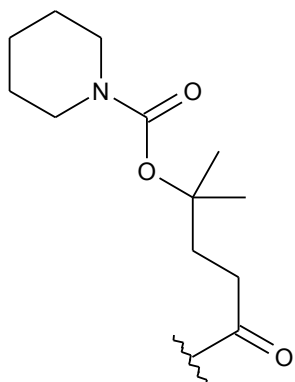
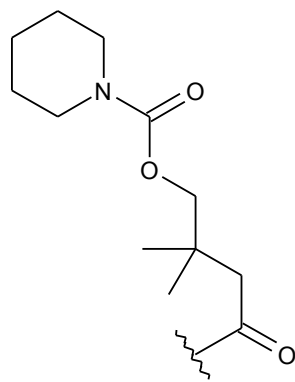
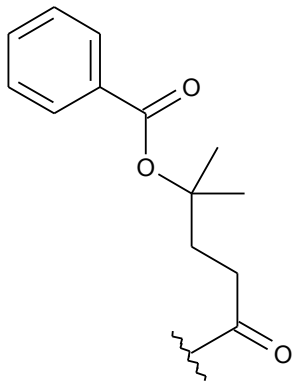
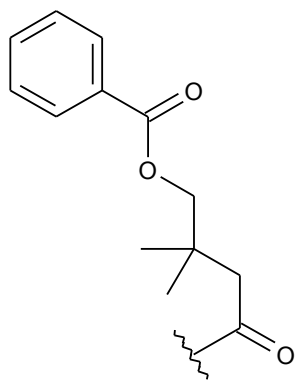
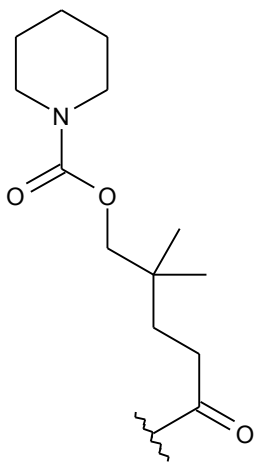


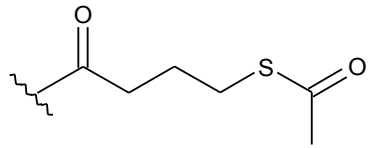
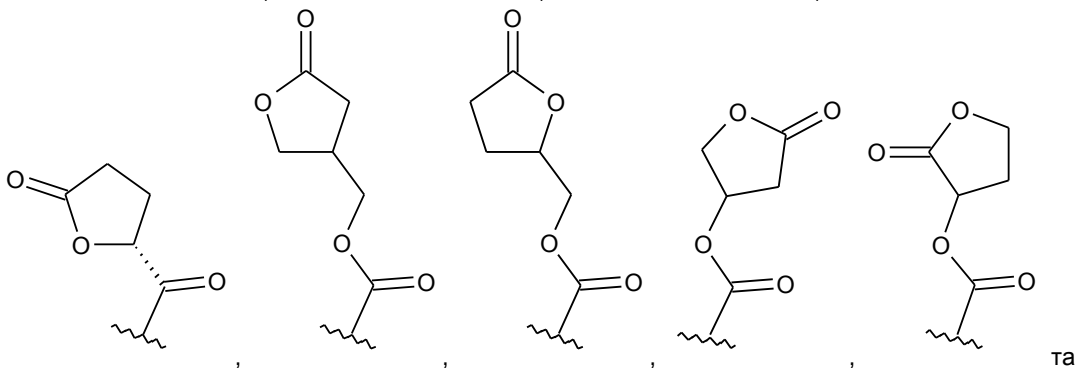
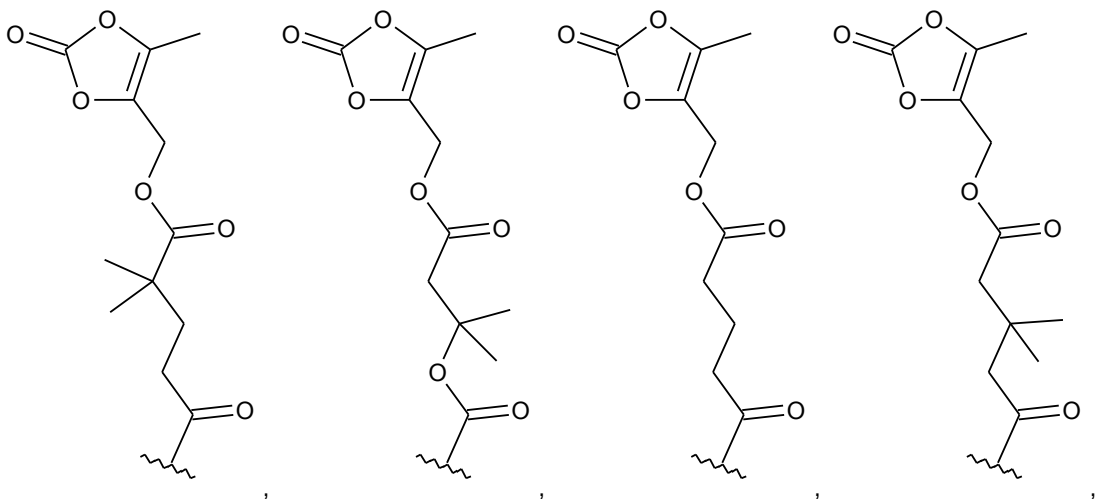




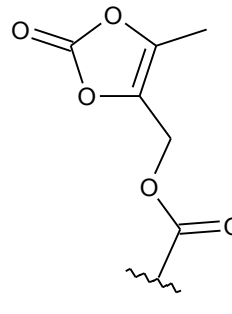
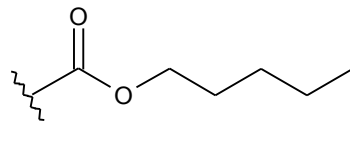
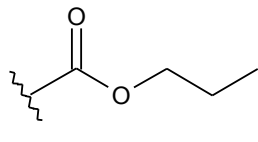
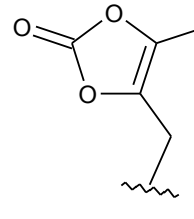
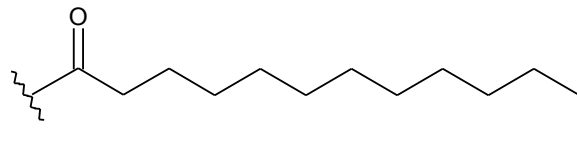
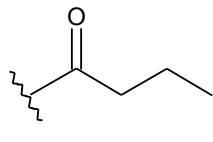
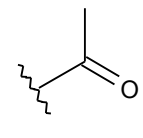
. У деяких варіантах здійснення R^8 обирають з







. У деяких варіантах здійснення R^8 обирають з

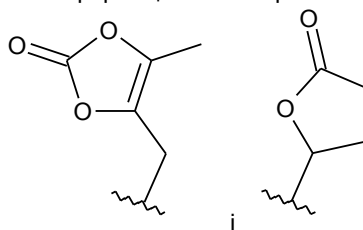




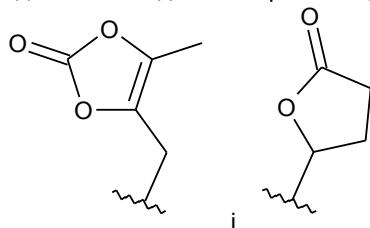
У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, L^2 обирають з $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$ та $-CH_2-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 обирають з $-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-CH_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-$, $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$, $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ та $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-CH_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-CH_2-CH_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-C(CH_3)_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$. У деяких варіантах здійснення L^2 являє собою $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-$.

собою $-C(O)O-$. У деяких варіантах здійснення L^3 являє собою

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R^{8a}



вибираний з C₁₋₁₂алкілу, арилу, -C(O)-C₁₋₄алкілу, -S-C(O)-C₁₋₄алкілу, де арил необов'язково заміщений одним або двома R^c. У деяких варіантах здійснення R^{8a} обирають з C₁₋₈алкілу, арилу, -



C(O)-C₁₋₄алкілу, -S-C(O)-C₁₋₄алкілу, де арил необов'язково заміщений одним або двома R^c.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен R^a незалежно обирають з C₁₋₄алкілу, галогену та C₁₋₄галогеноалкілу. У деяких варіантах здійснення кожен R^a незалежно являє собою C₁₋₄ алкіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^a незалежно являє собою галоген. У деяких варіантах здійснення кожен R^a незалежно являє собою C₁₋₄галогеналкіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^a незалежно являє собою -O-C₁₋₄алкіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^a незалежно обирають з метилу, етилу, н-пропілу, ізопропілу, фтору, метокси та трифторметилу.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен R^b незалежно є метилом або етилом.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, кожен R^c незалежно являє собою C₁₋₄алкіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^c незалежно являє собою -OC(O)-C₁₋₄алкіл. У деяких варіантах здійснення кожен R^c незалежно являє собою метил або -OC(O)-метил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, як m, так і n дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 0 і n дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення m дорівнює 1 і n дорівнює 0. У деяких варіантах як m, так і n дорівнює 1.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, p дорівнює 0 або 2. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 0. У деяких варіантах здійснення p дорівнює 1. У деяких варіантах здійснення індекс p дорівнює 2.

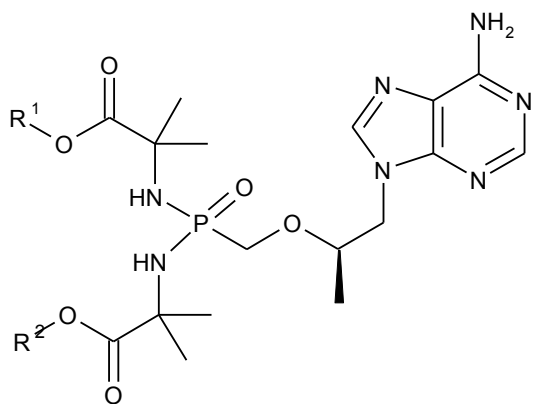
У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R¹ і R² є однаковими, і R³, R⁴, R⁵ і R⁶ є однаковими. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R⁷ являє собою водень, і R¹ та R² є однаковими.

У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, і R³, R⁴, R⁵ та R⁶ є однаковими. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули I, II або III, або її фармацевтично прийнятної солі, R⁷ являє собою водень, R¹ і R² є однаковими, і R³, R⁴, R⁵ та R⁶ є однаковими. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил або циклопропіл. У деяких варіантах здійснення R⁷ являє собою водень, R¹ і R² є однаковими, і кожен R³, R⁴, R⁵ і R⁶ являє собою метил.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I або II являє собою сполуку формули (IV):

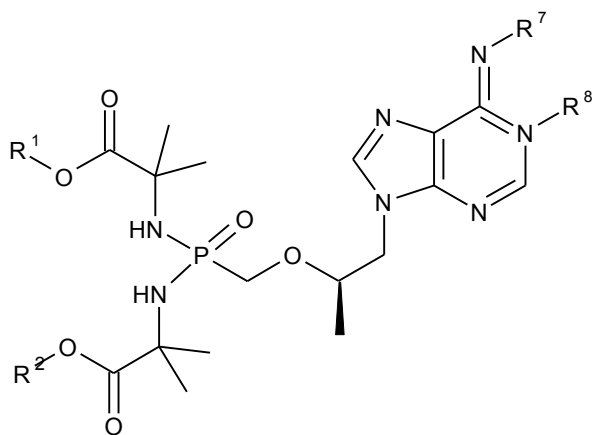


IV

або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 і R^2 є такими, як визначено у формулі I.

У деяких варіантах здійснення сполуки формули IV, R^1 і R^2 є різними. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими.

У деяких варіантах здійснення сполука формули I або III являє собою сполуку формули (V):

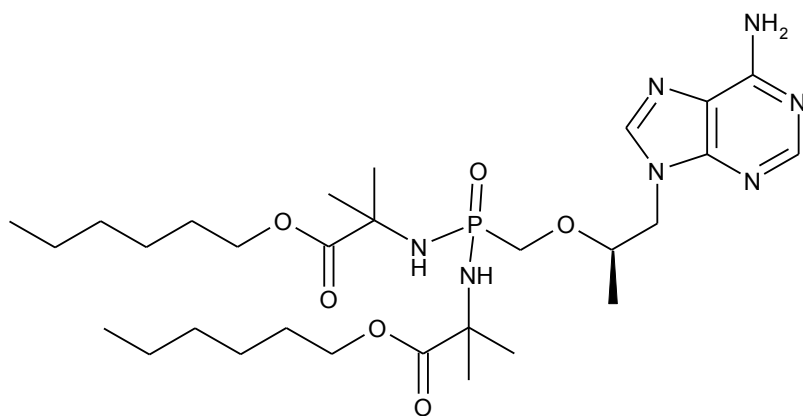


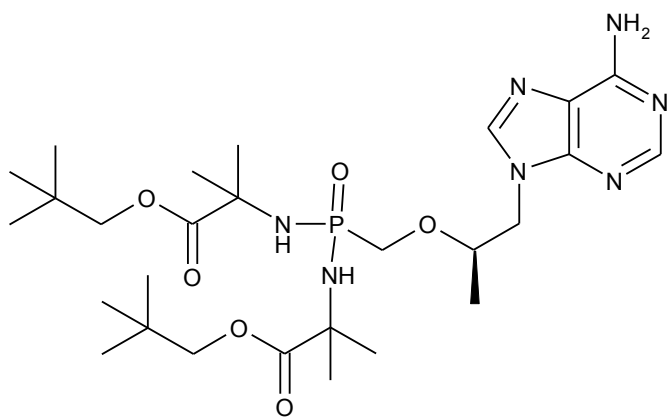
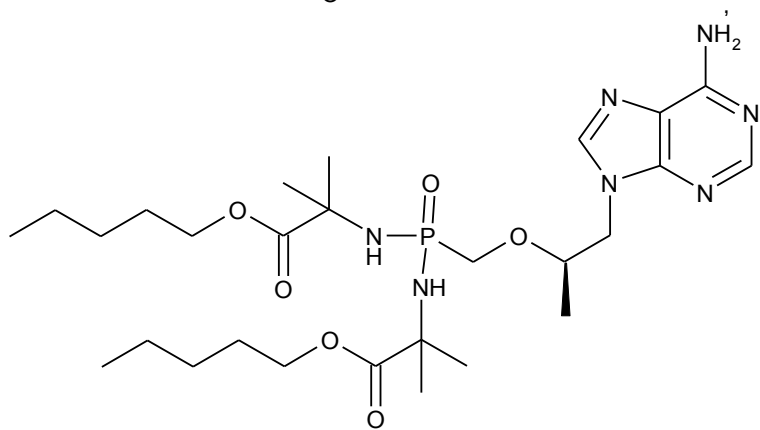
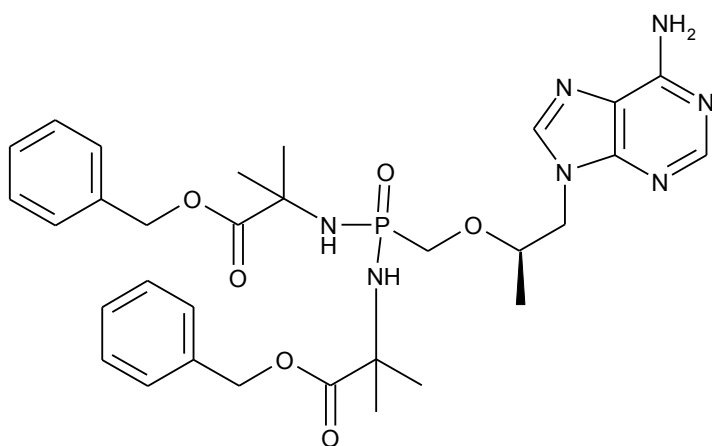
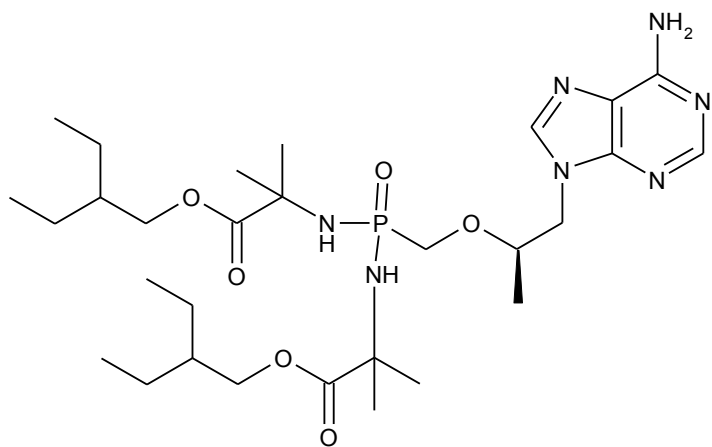
V

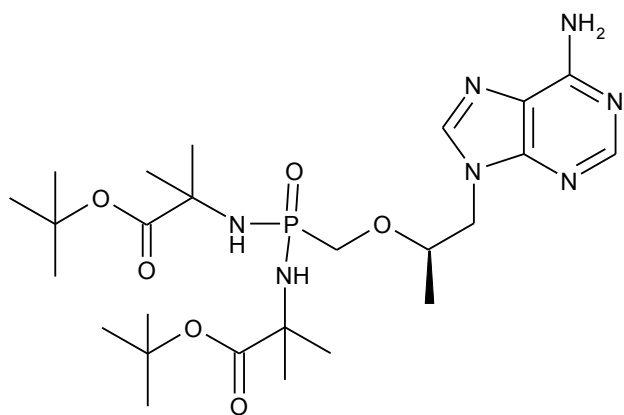
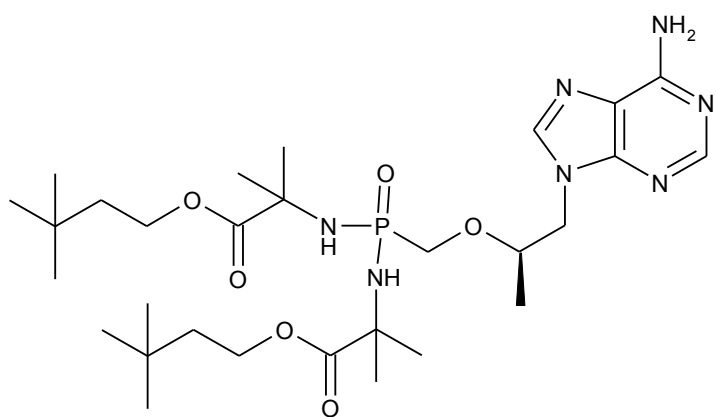
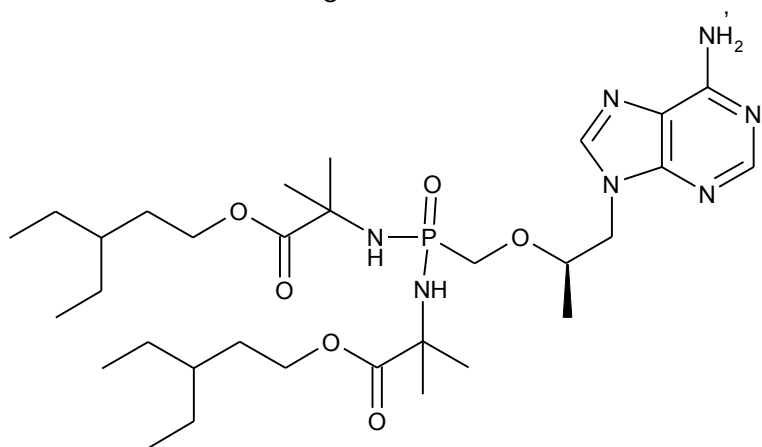
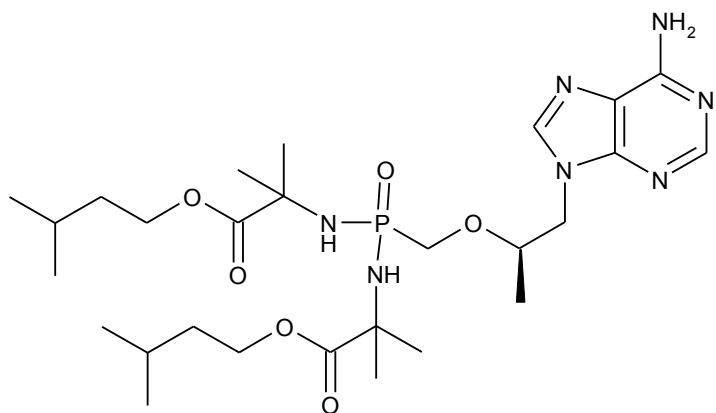
або її фармацевтично прийнятну сіль, де R^1 , R^2 , R^7 і R^8 є такими, як визначено вище.

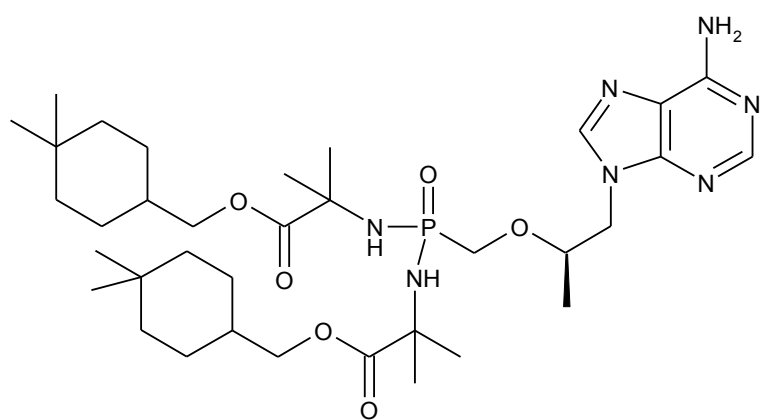
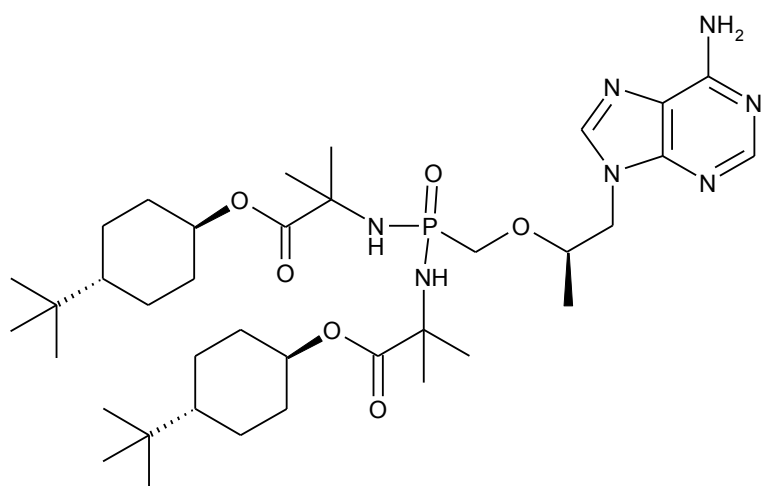
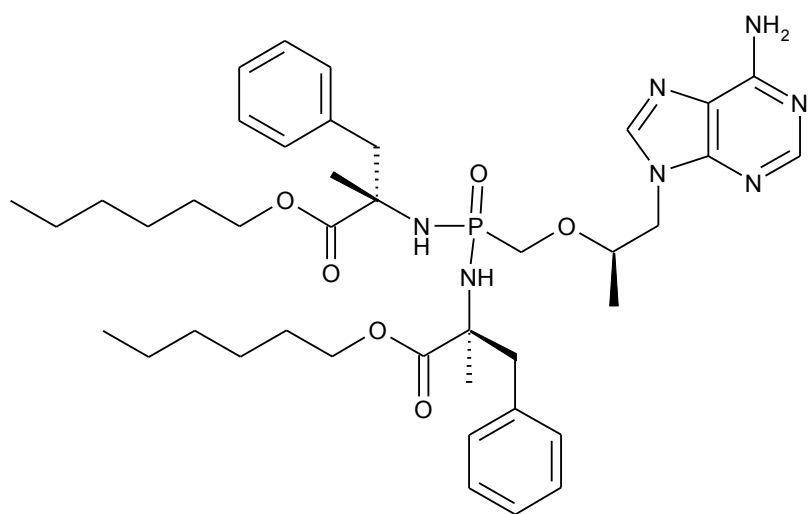
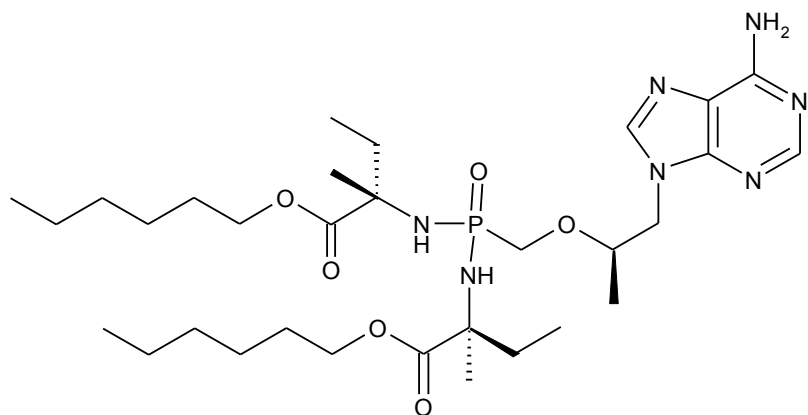
У деяких варіантах здійснення сполуки формули V, R^1 і R^2 є різними. У деяких варіантах здійснення R^1 і R^2 є однаковими. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою H. У деяких варіантах здійснення R^7 являє собою R^8 .

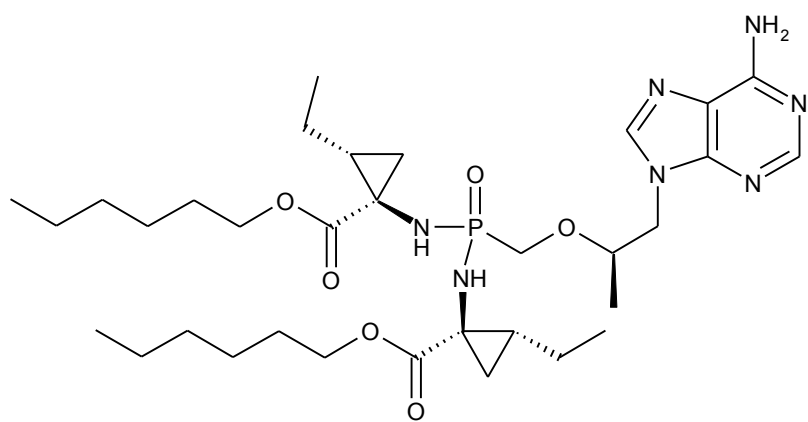
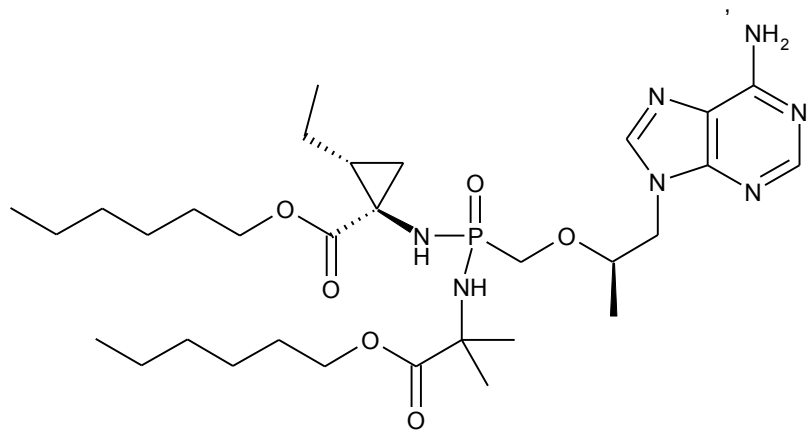
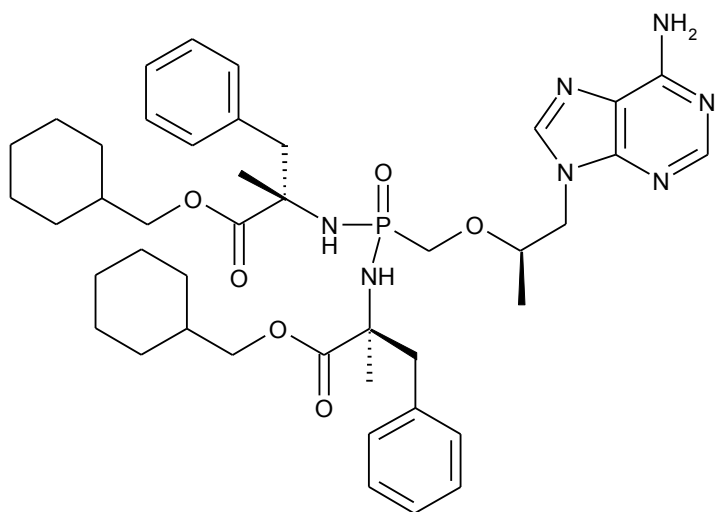
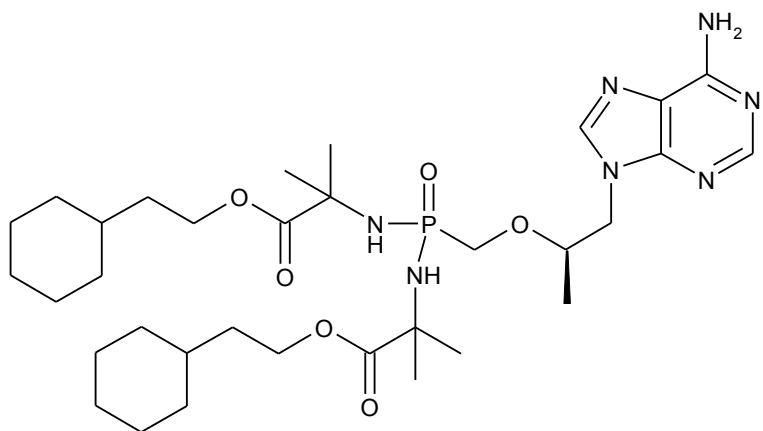
У деяких варіантах здійснення сполуки мають формулу:

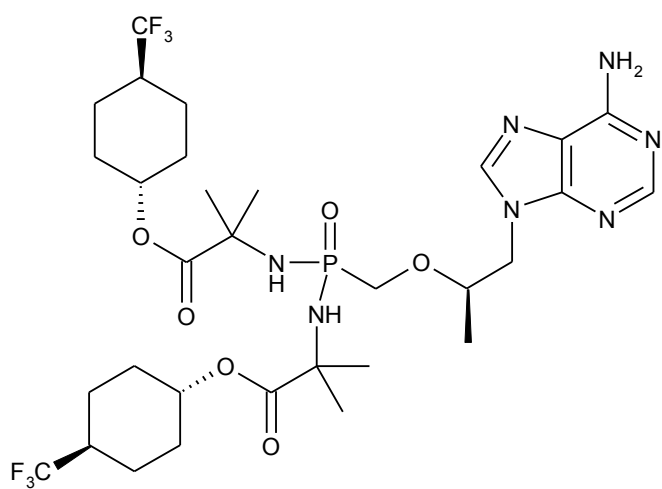
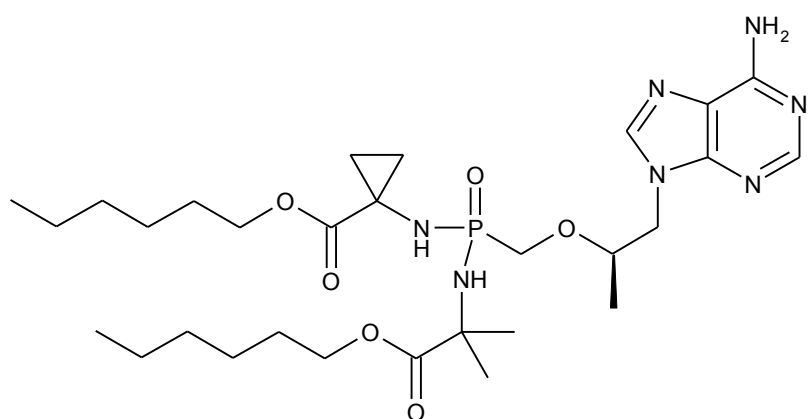
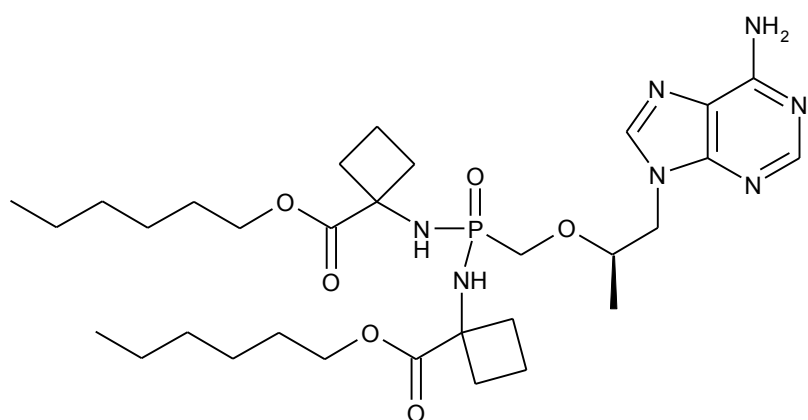
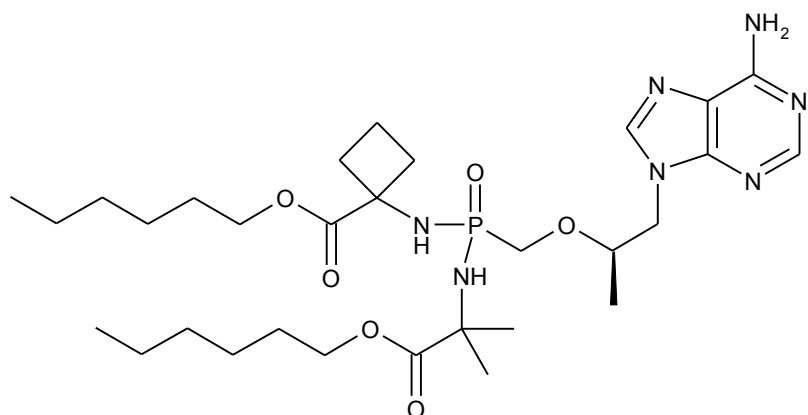


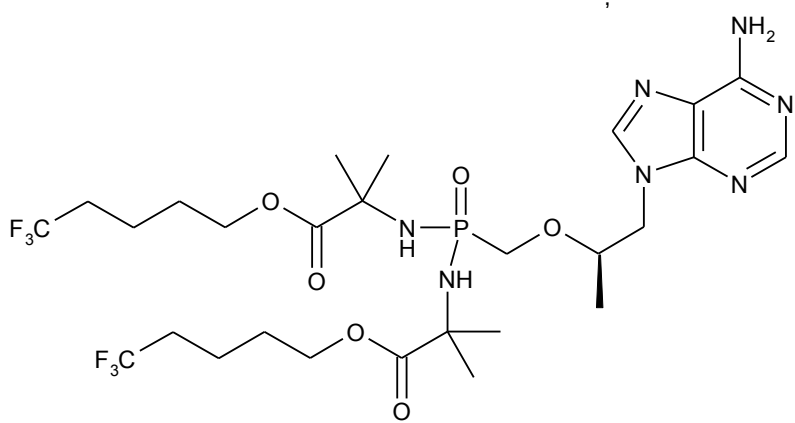
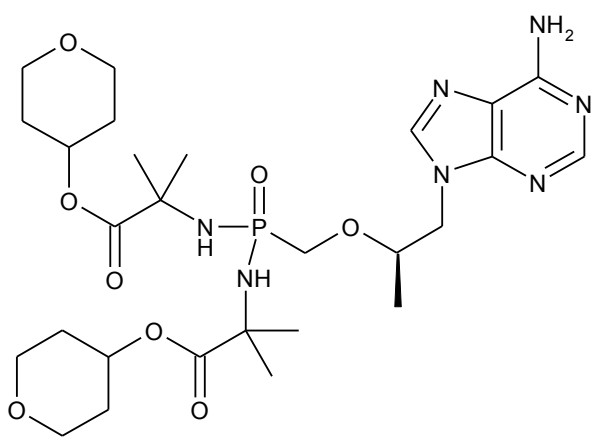
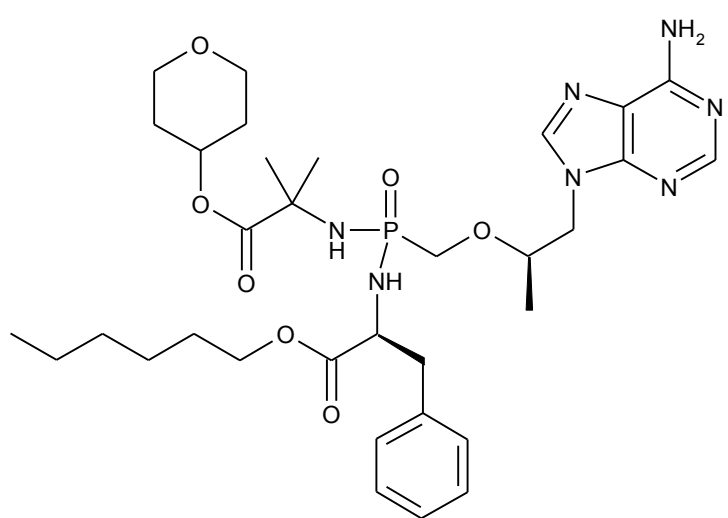
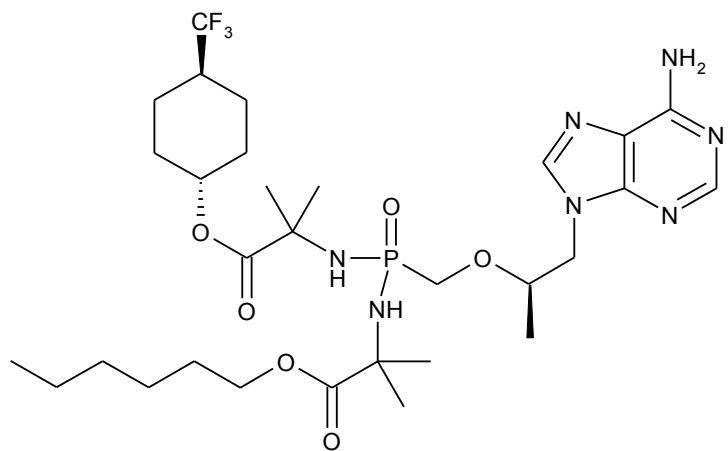


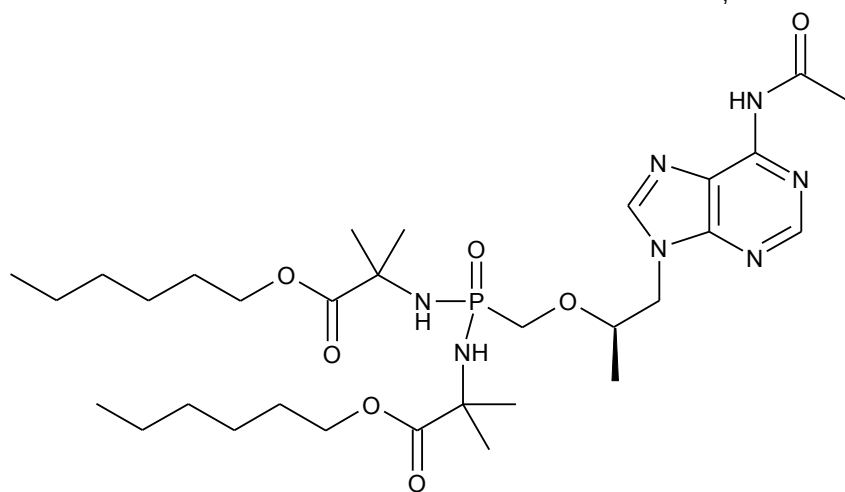
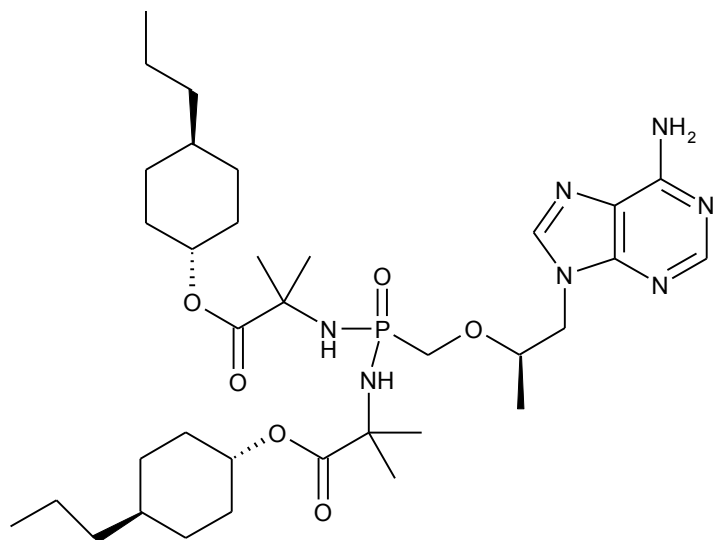
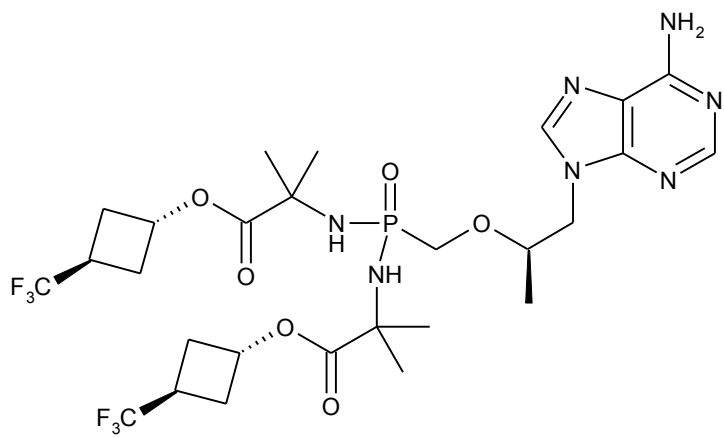


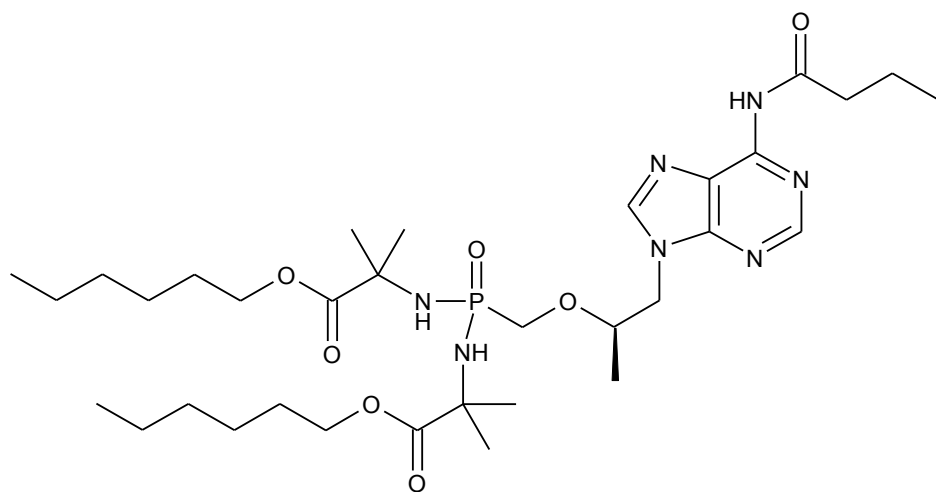




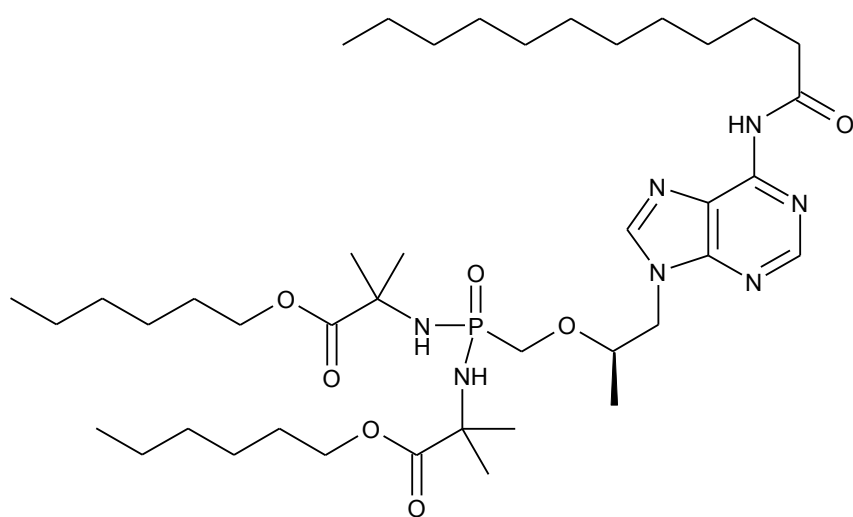




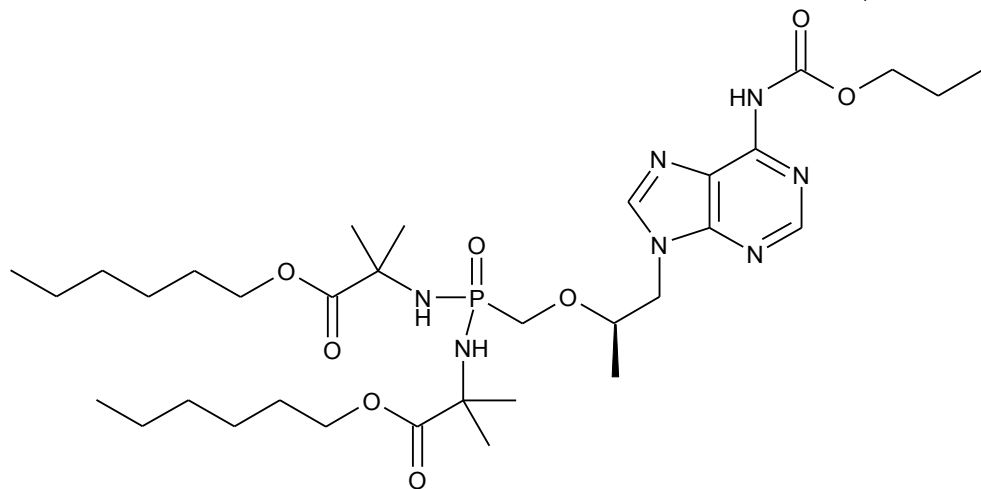




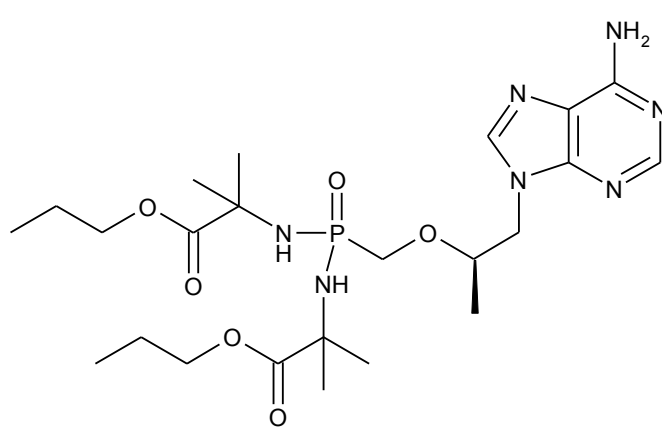
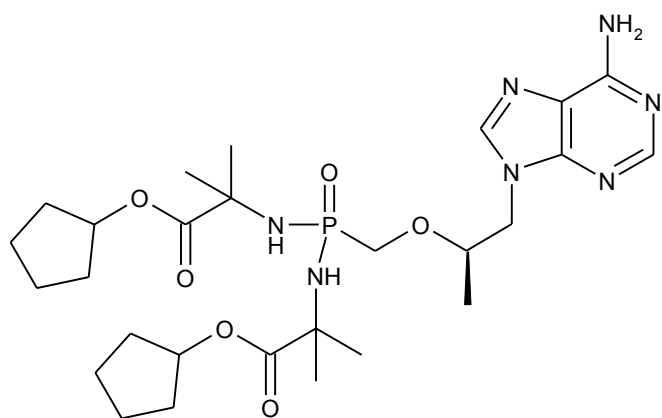
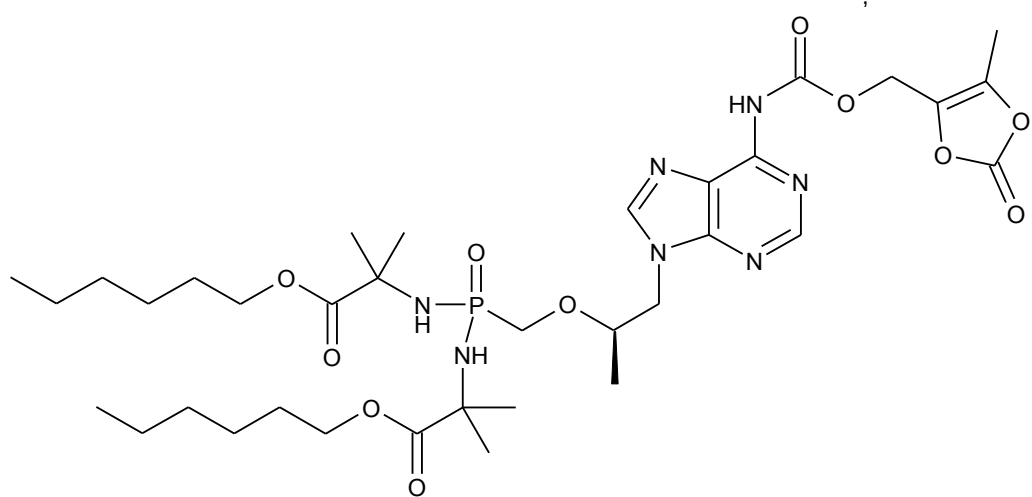
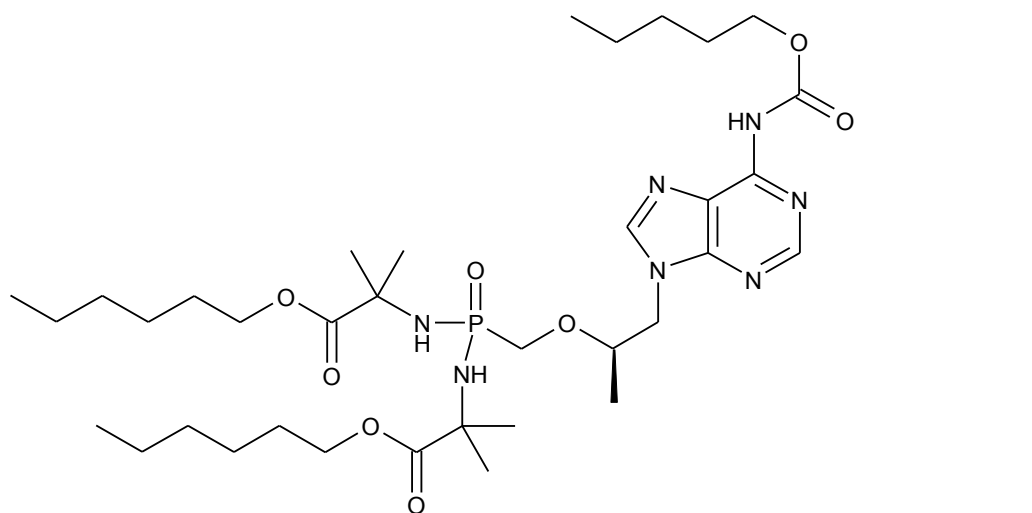
,

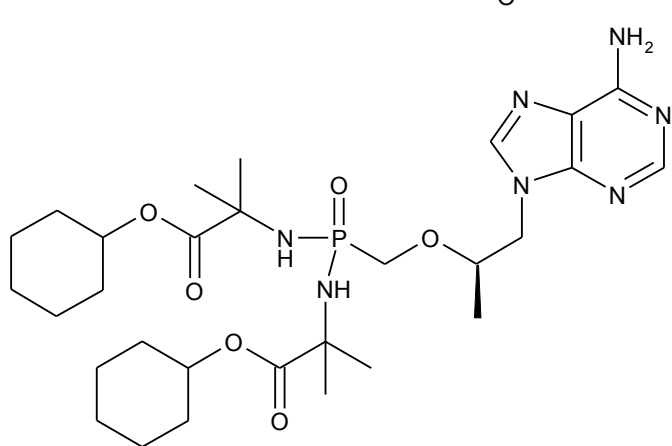
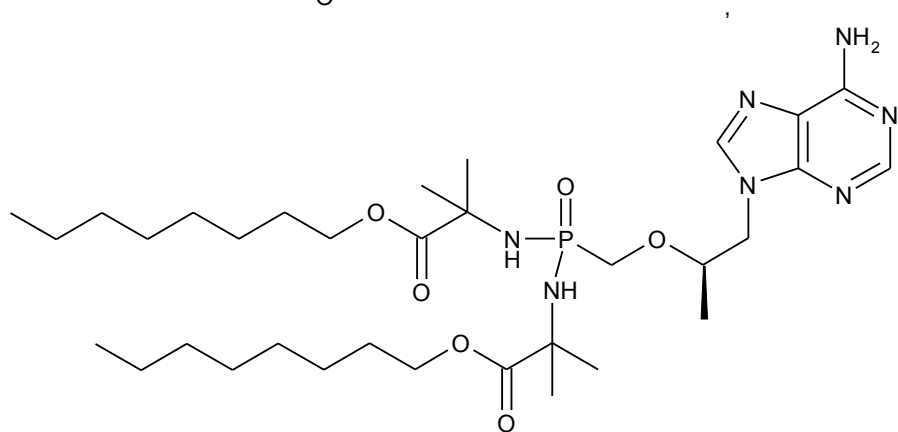
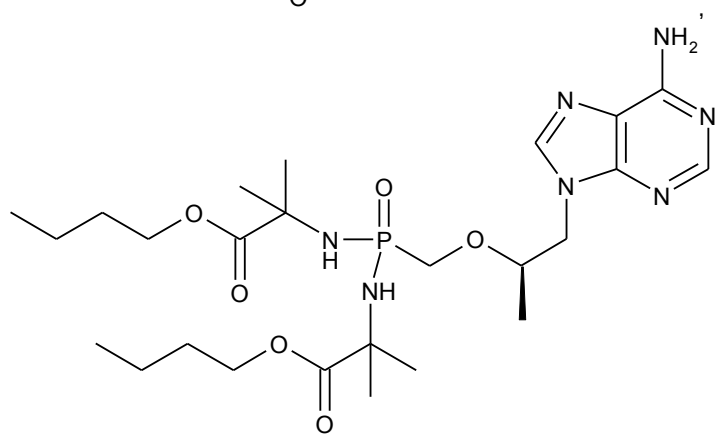
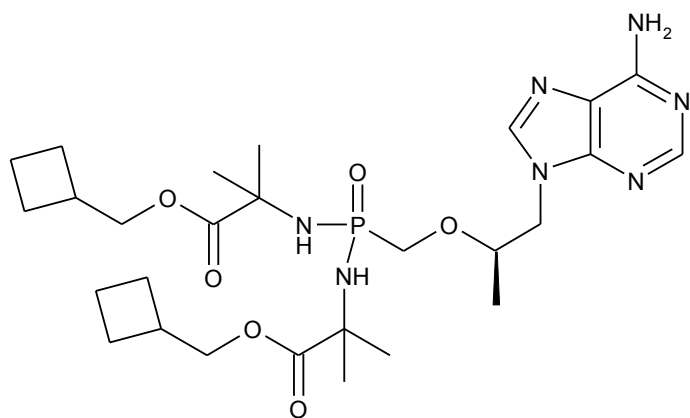


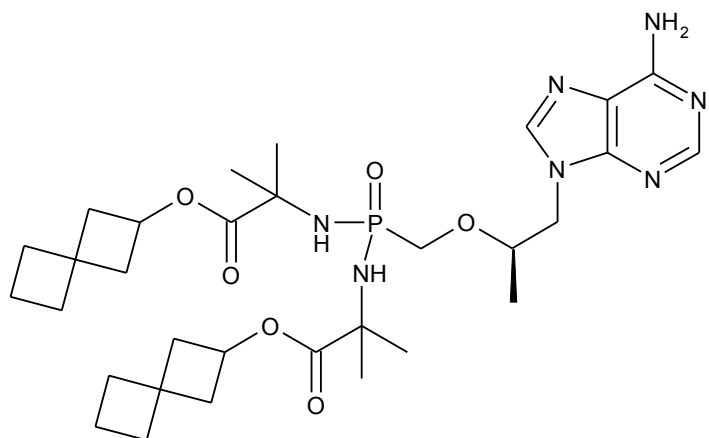
,



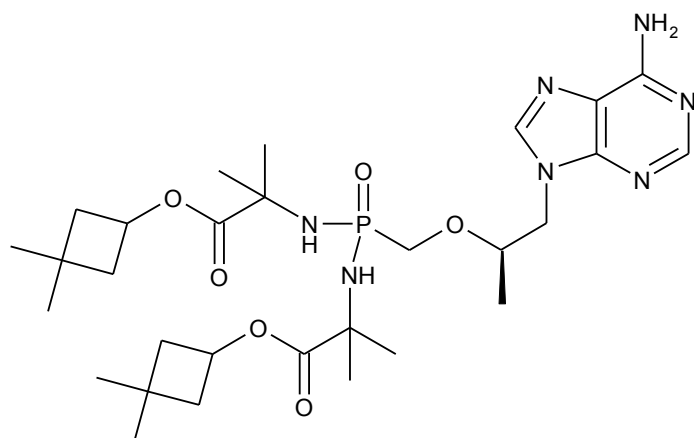
,



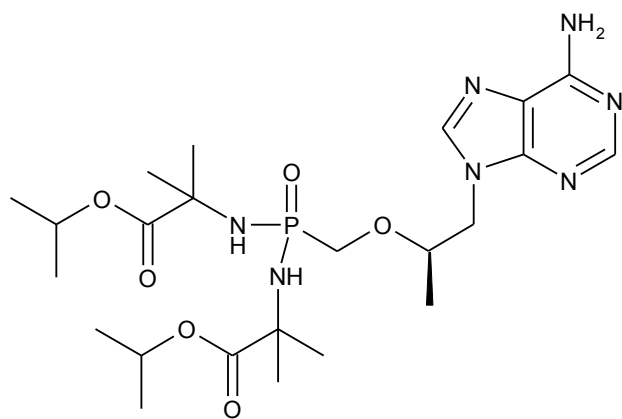




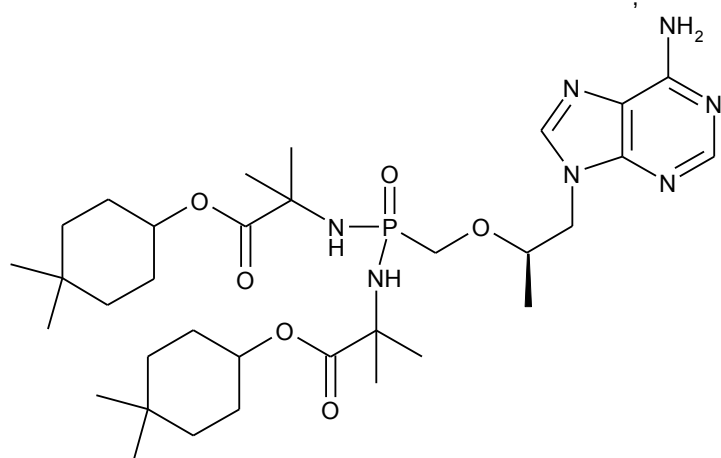
,



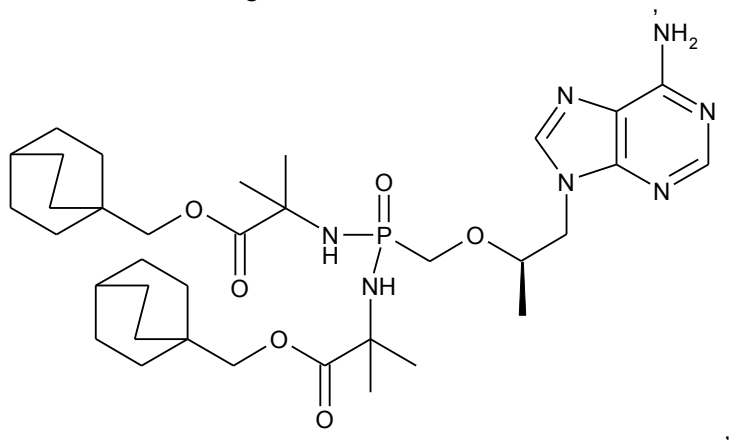
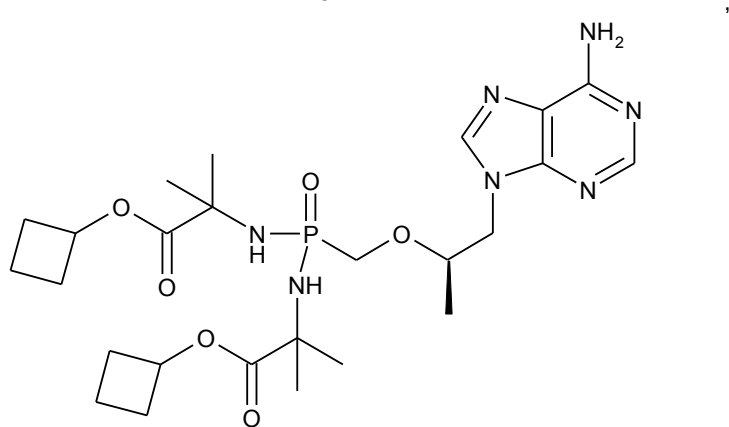
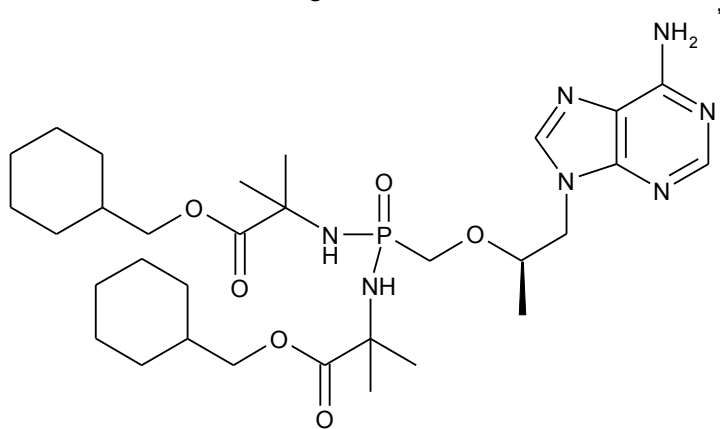
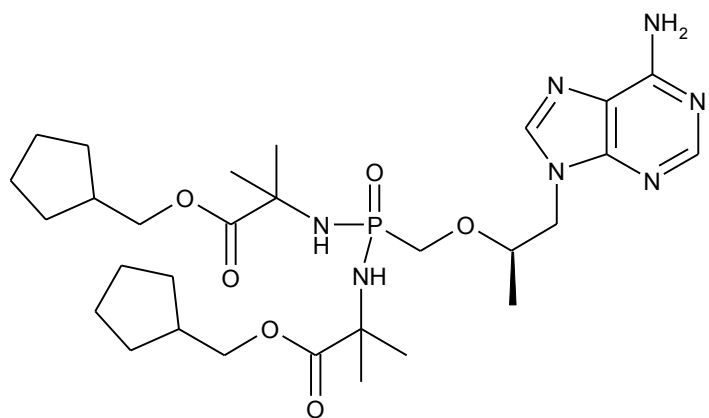
,

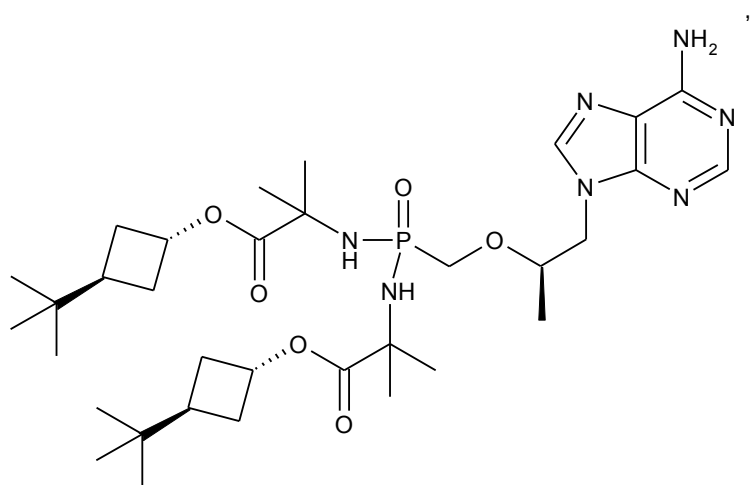
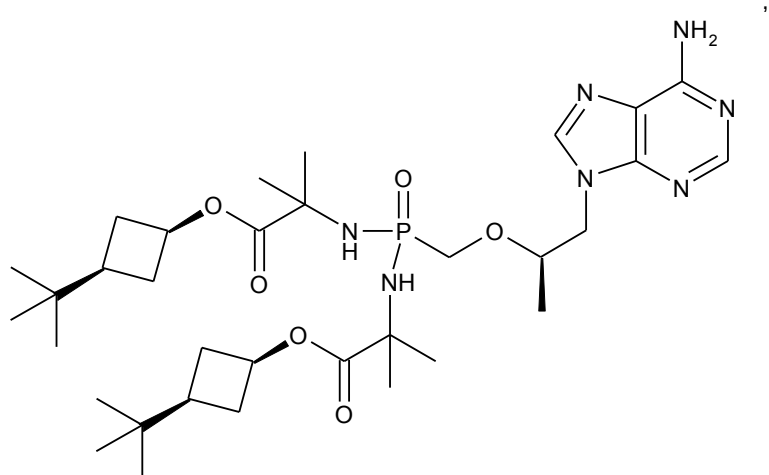
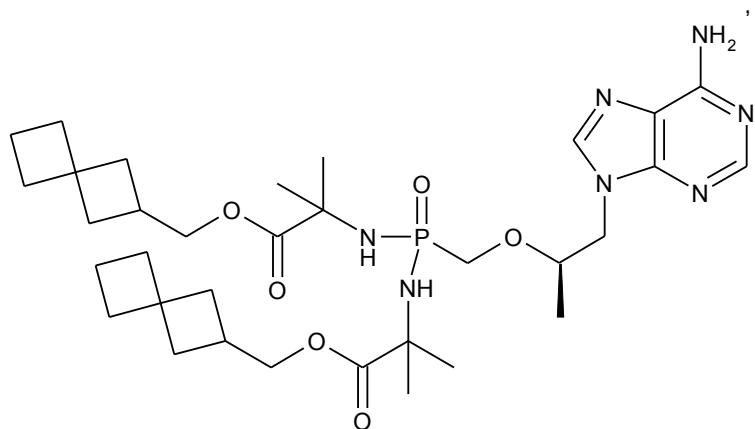
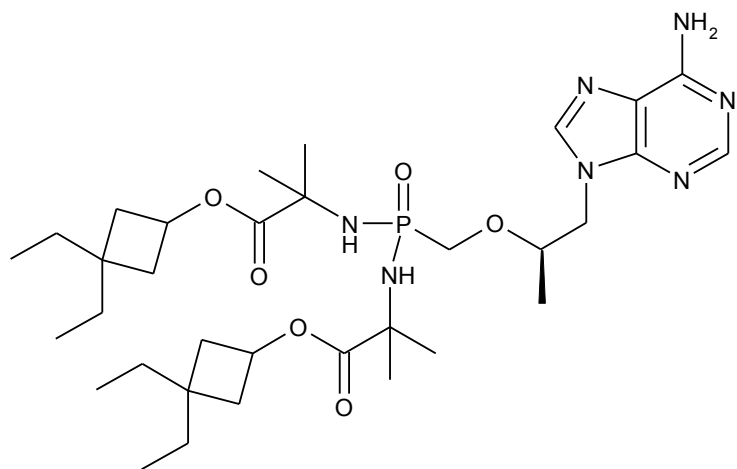


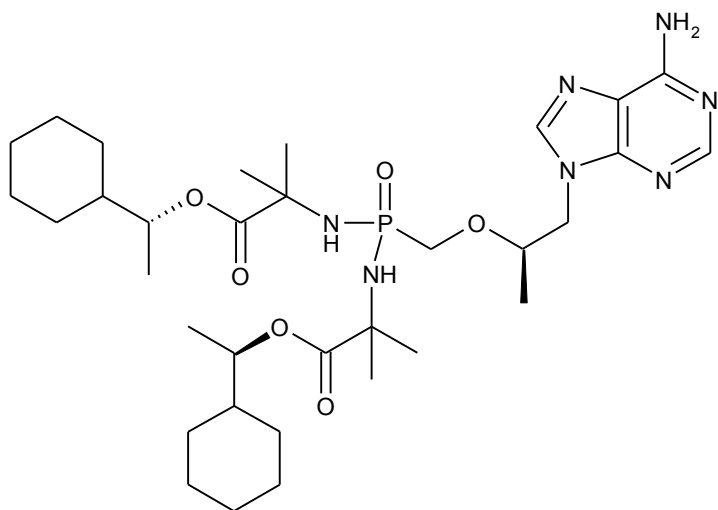
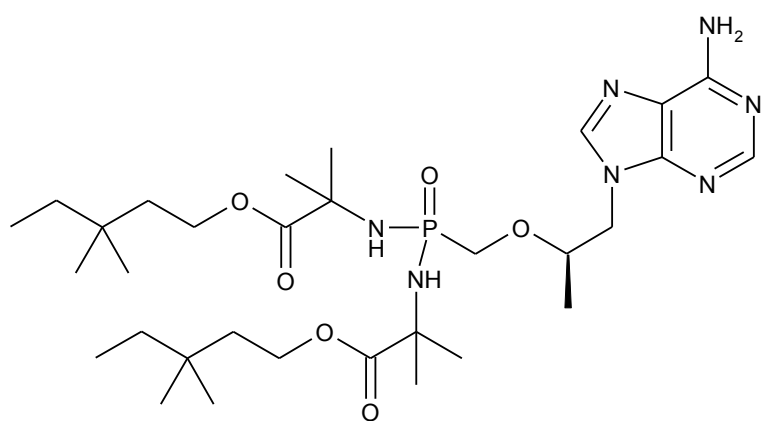
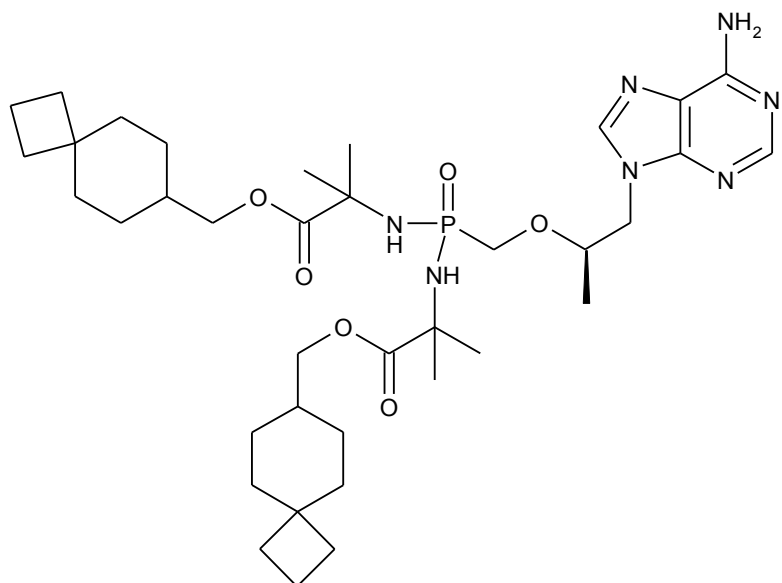
,

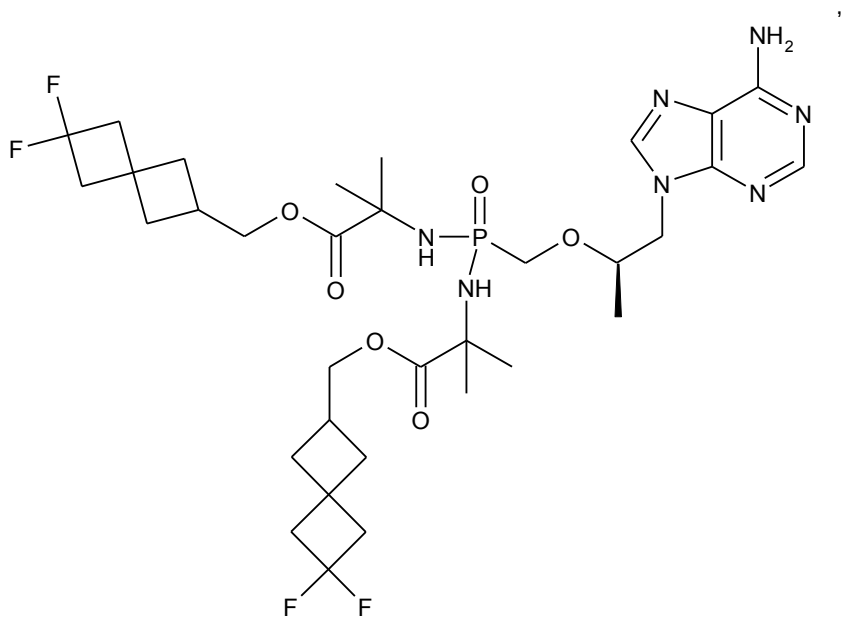
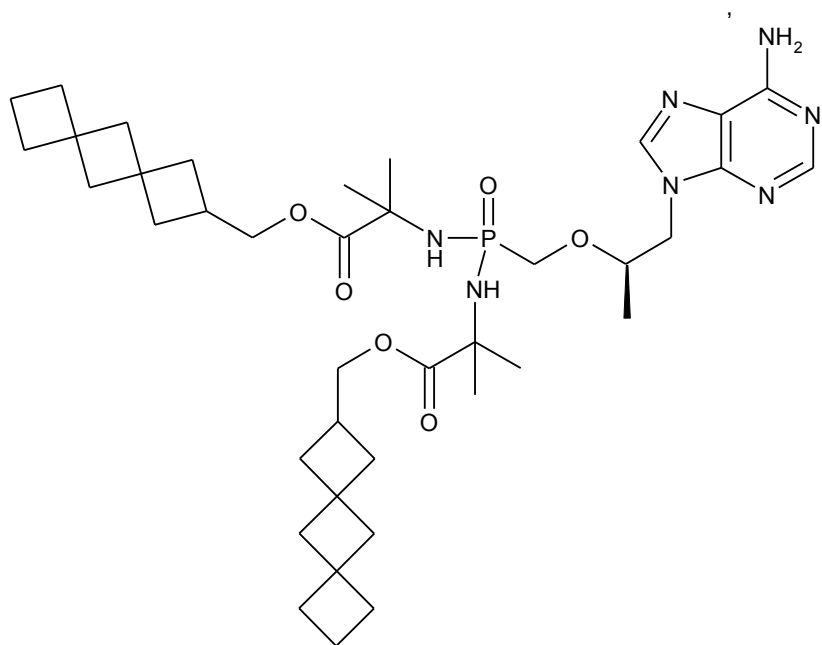
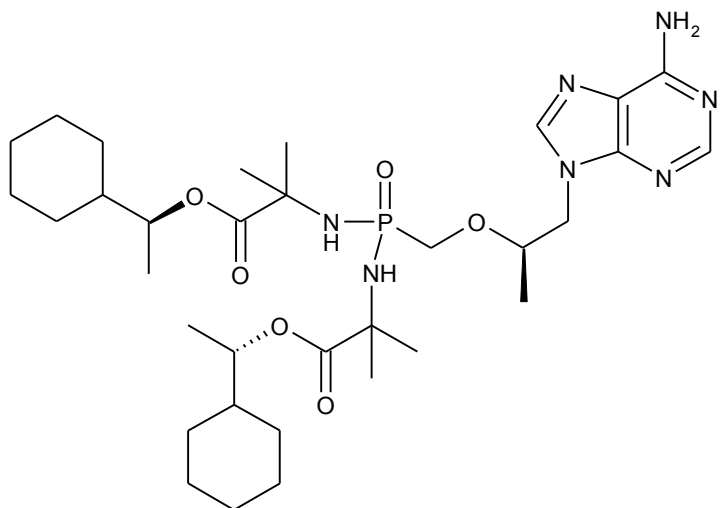


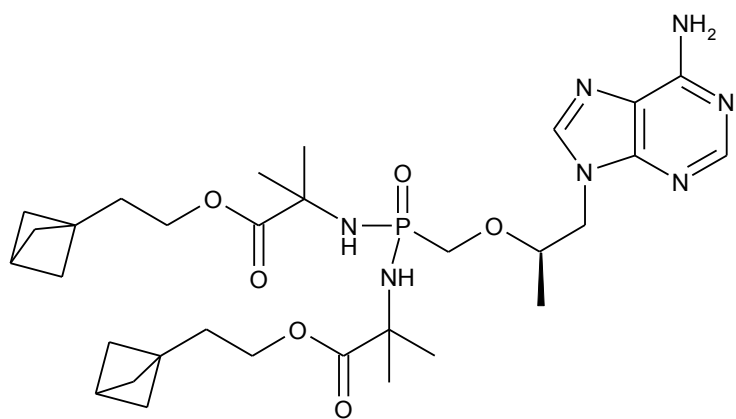
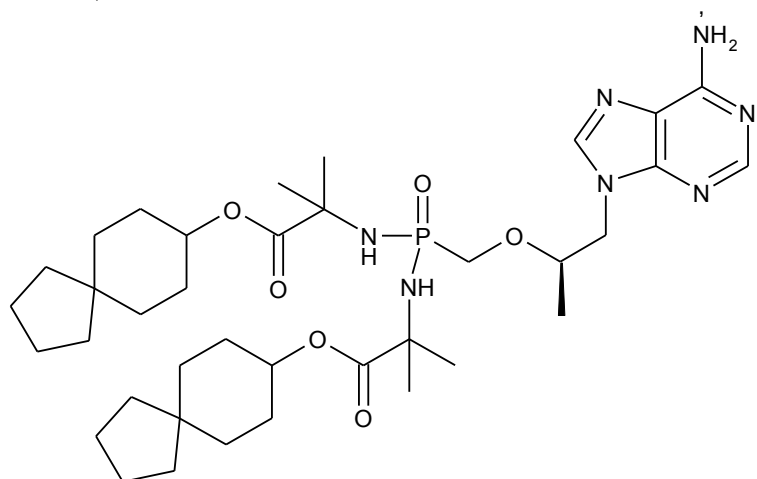
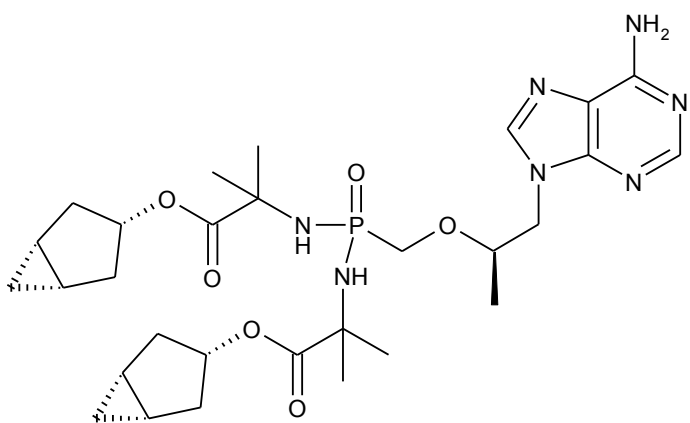
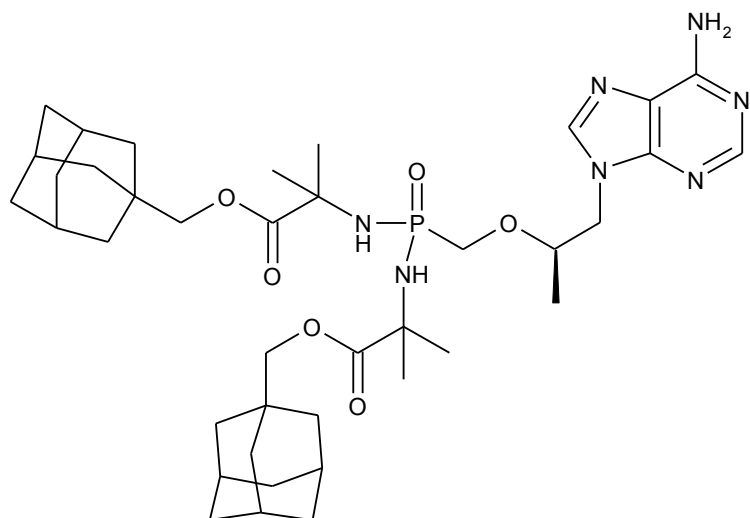
,

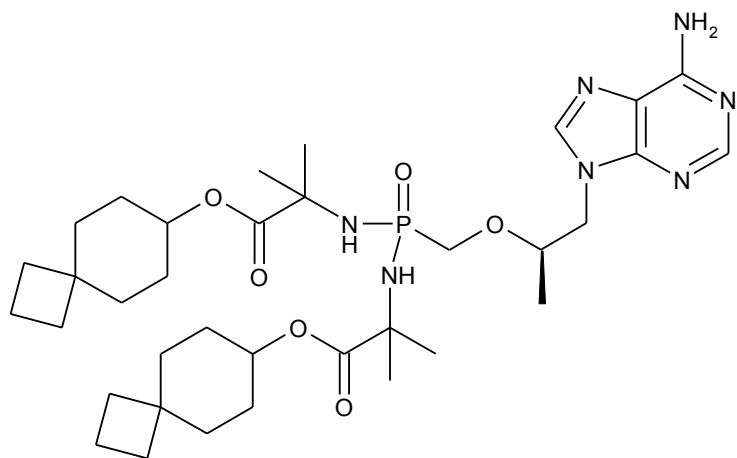




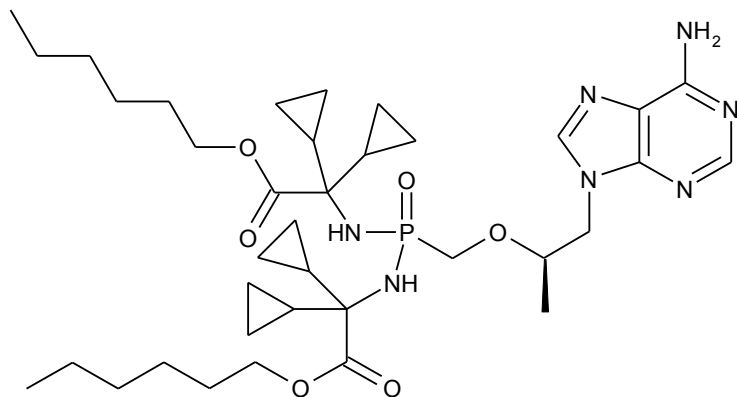




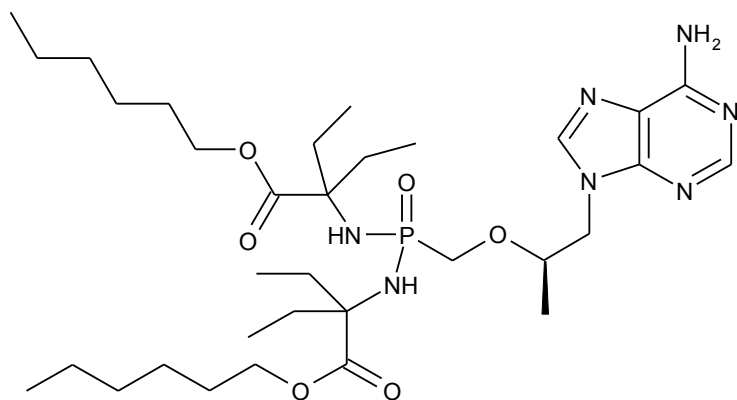




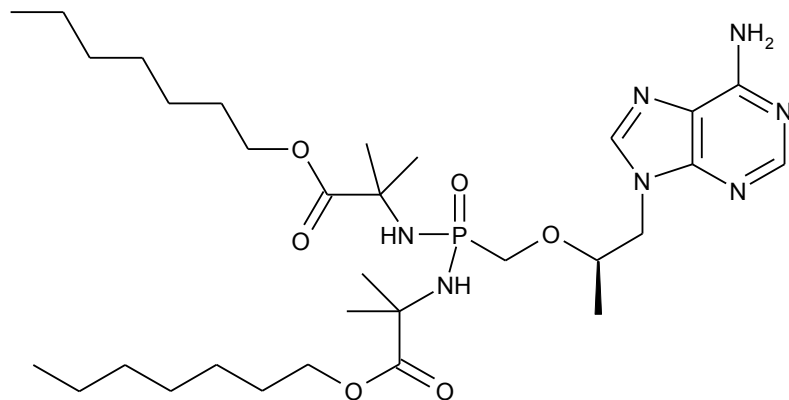
,



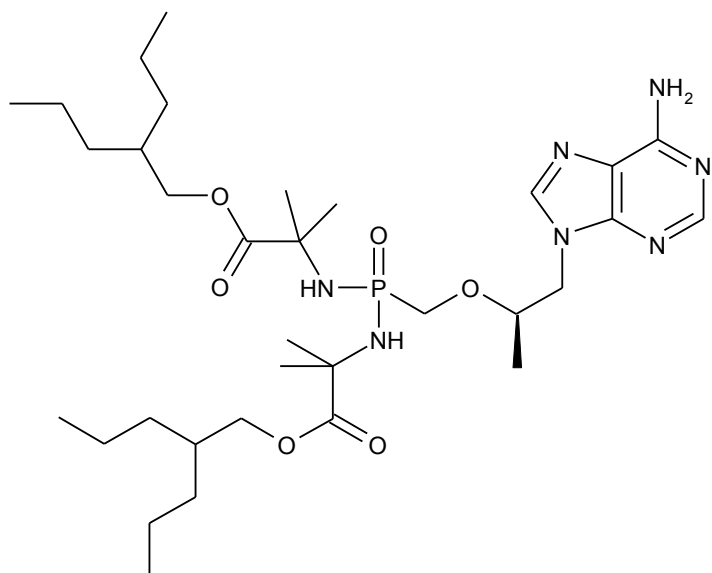
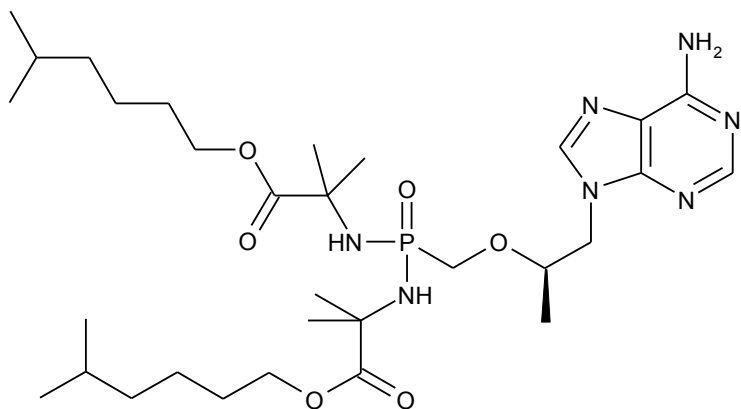
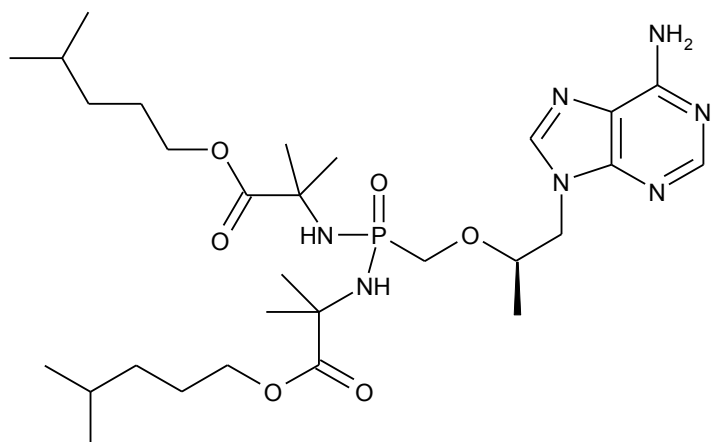
,

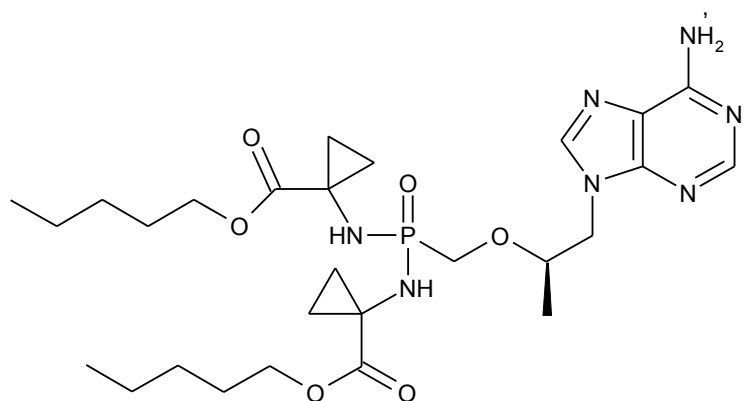
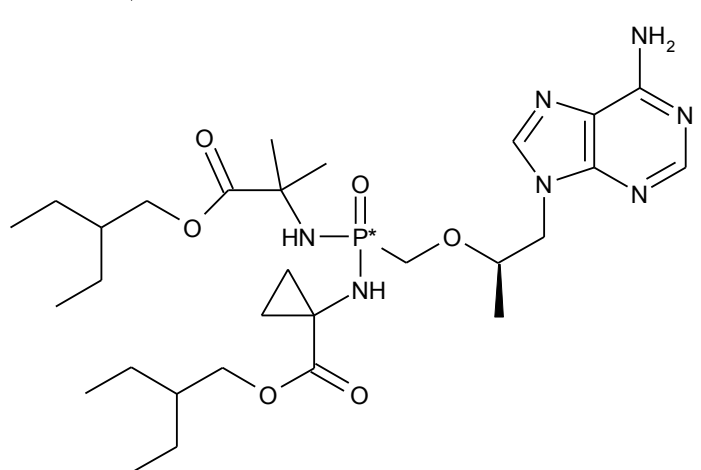
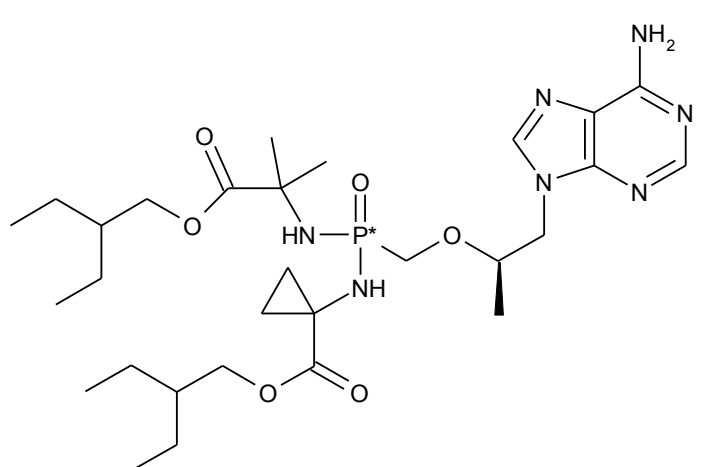
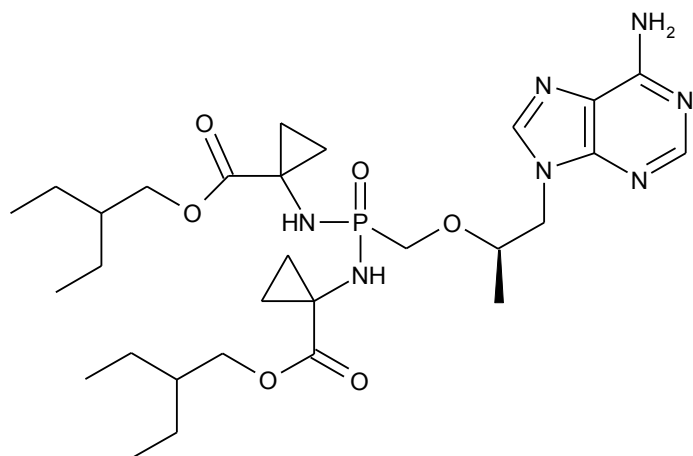


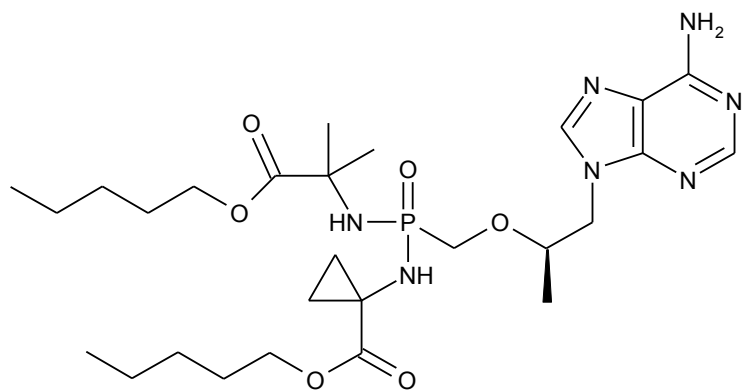
,



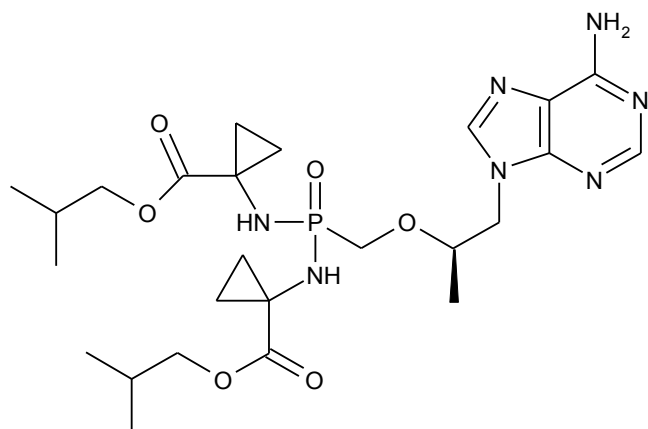
,



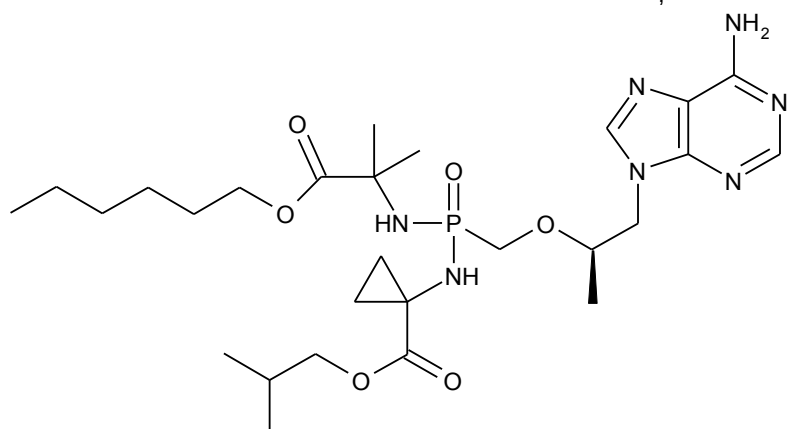




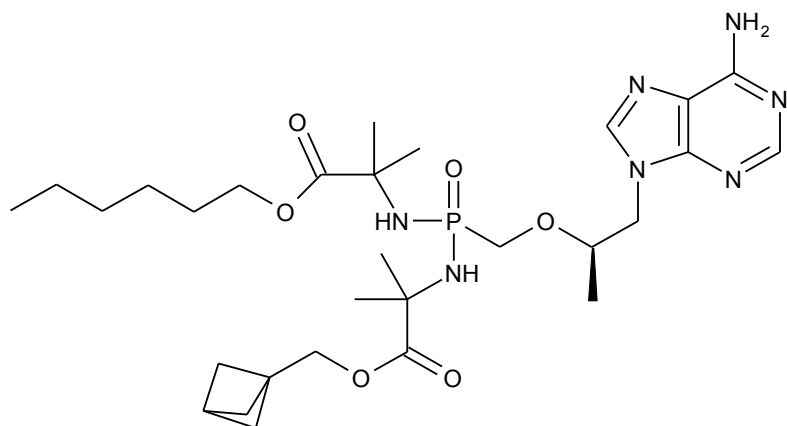
,



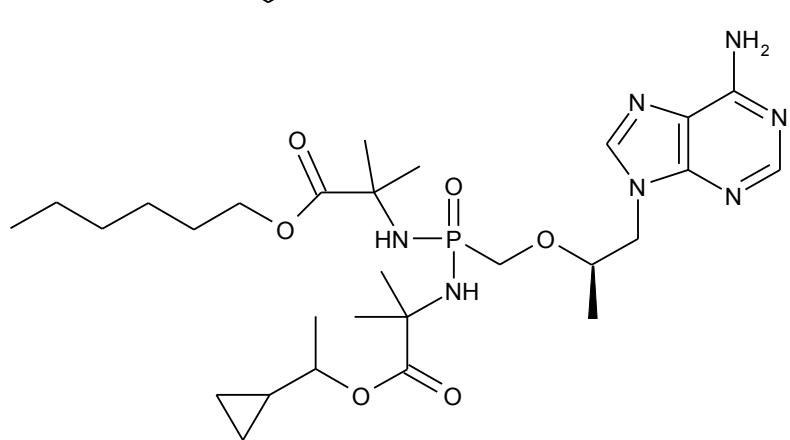
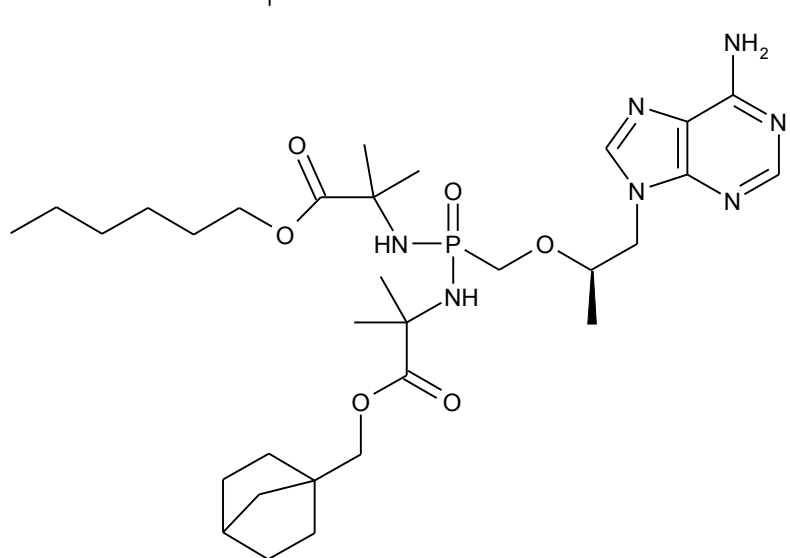
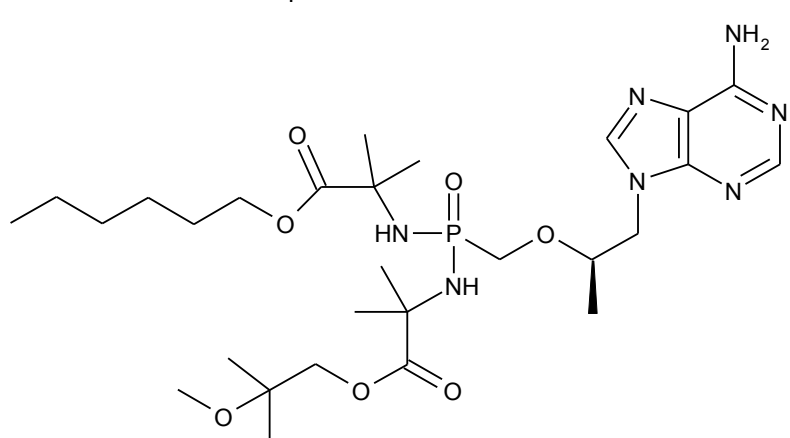
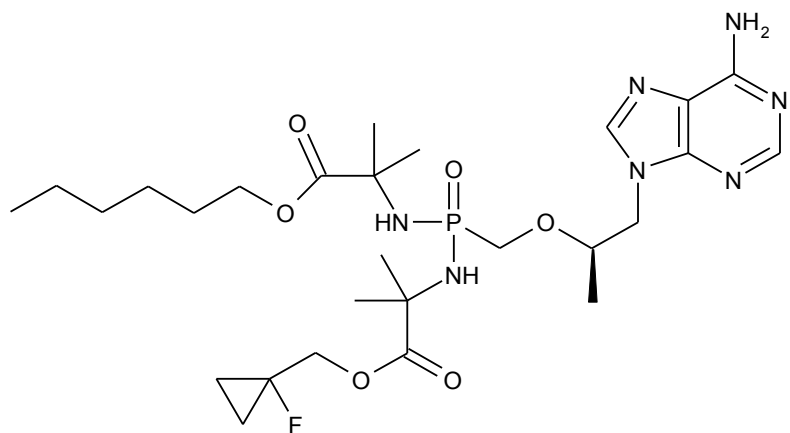
,

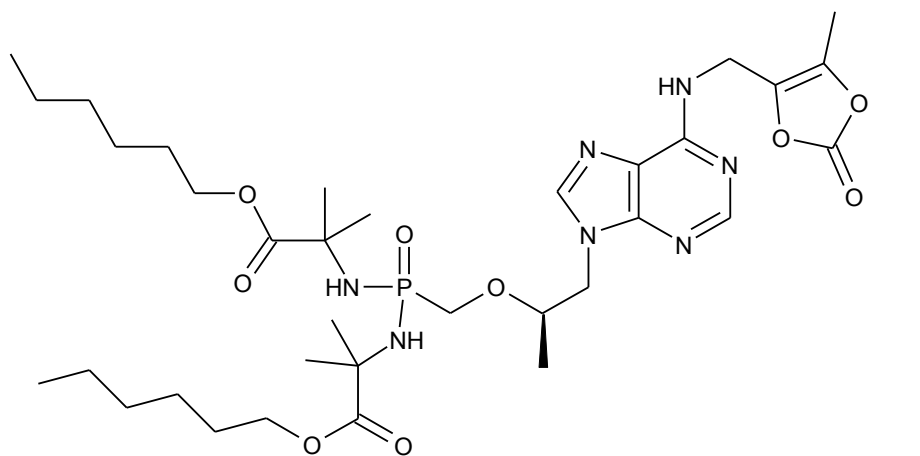


,

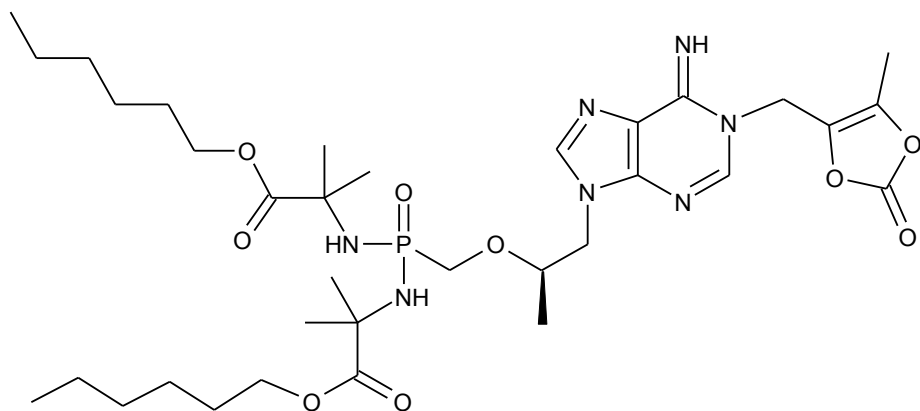


,

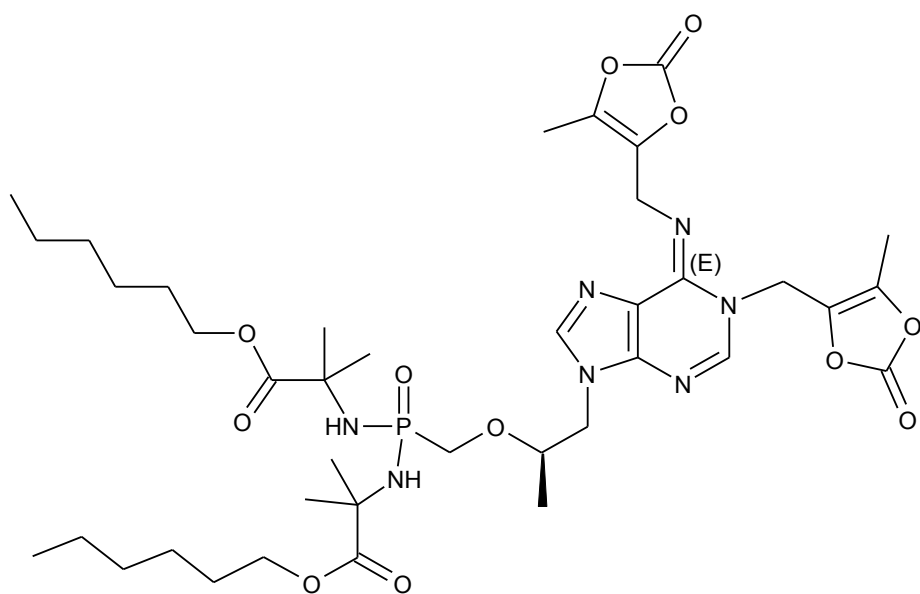




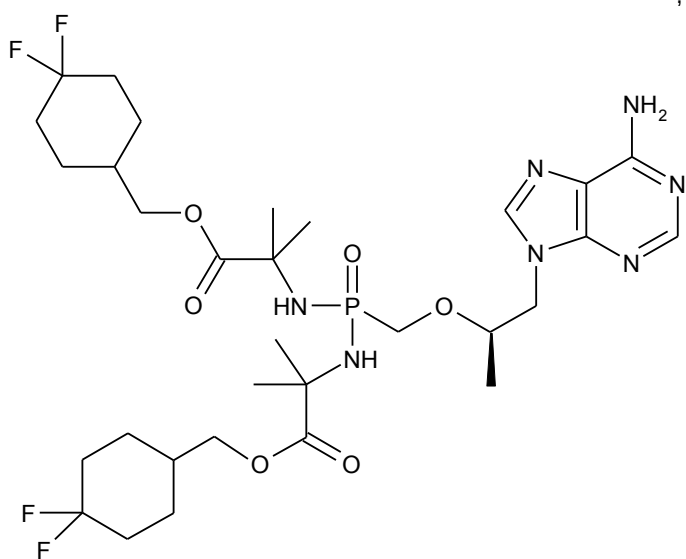
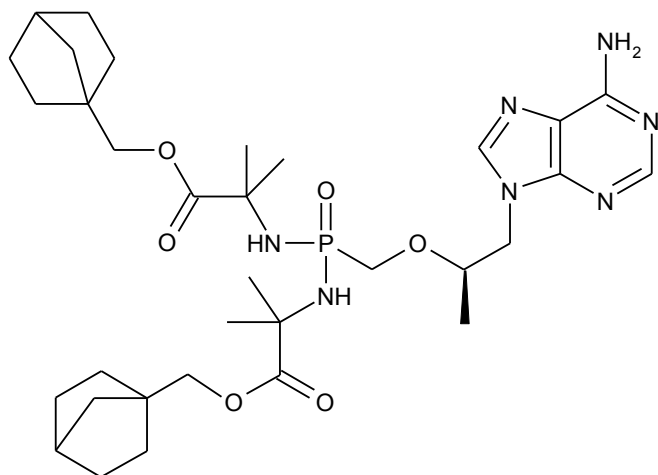
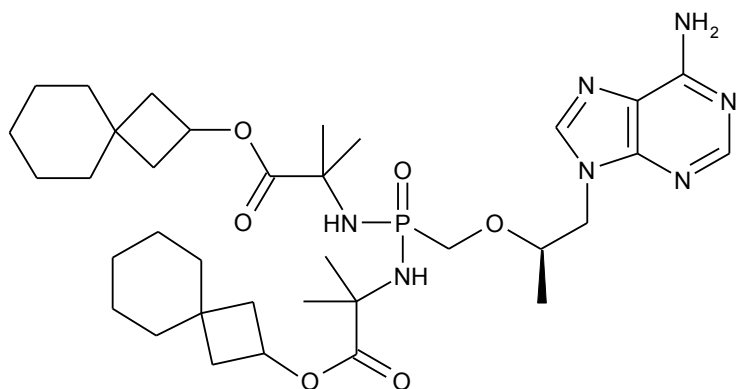
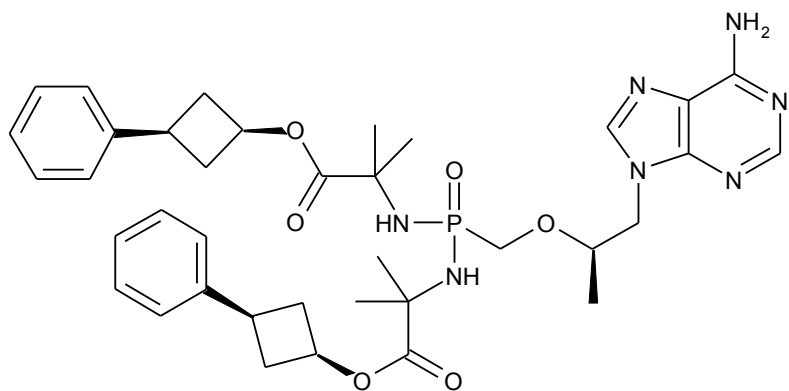
1

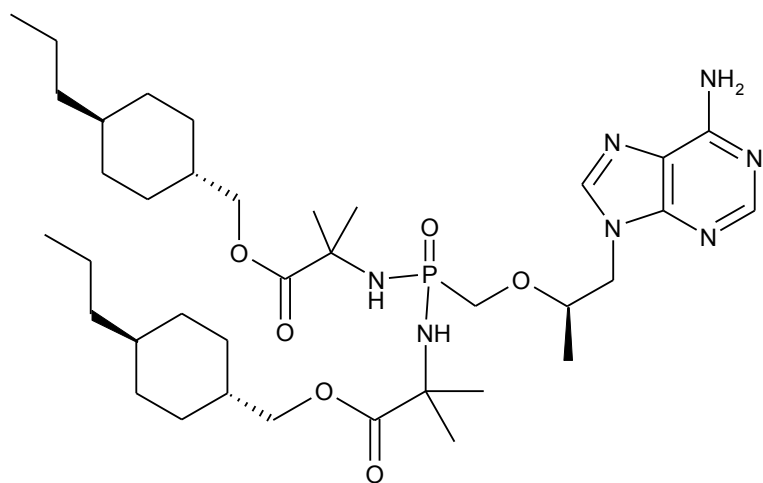
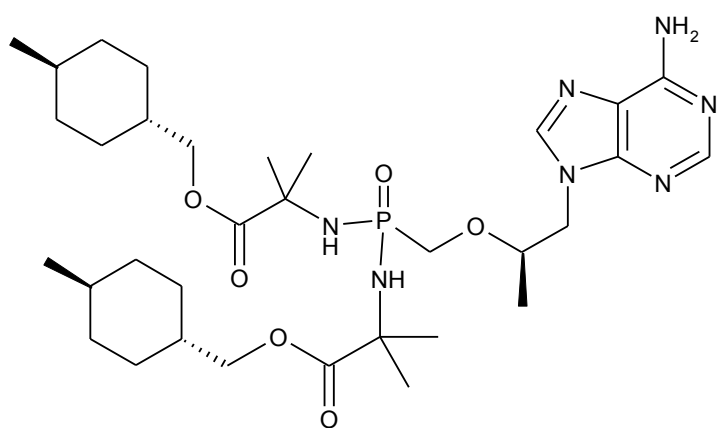
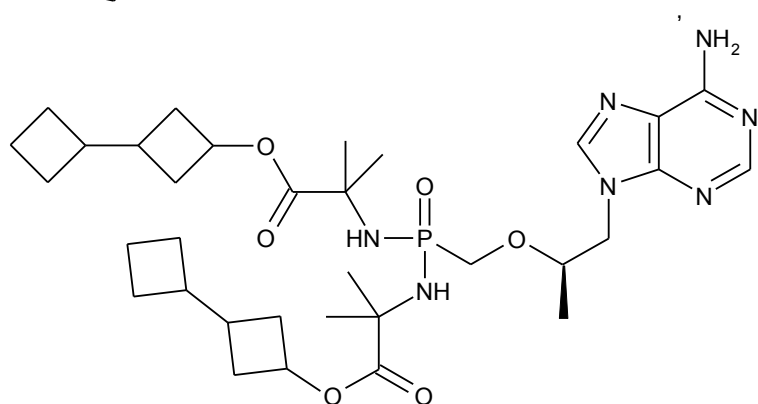
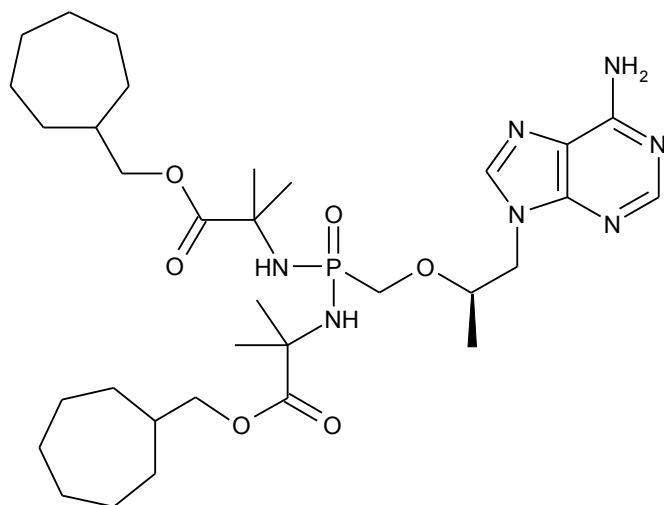


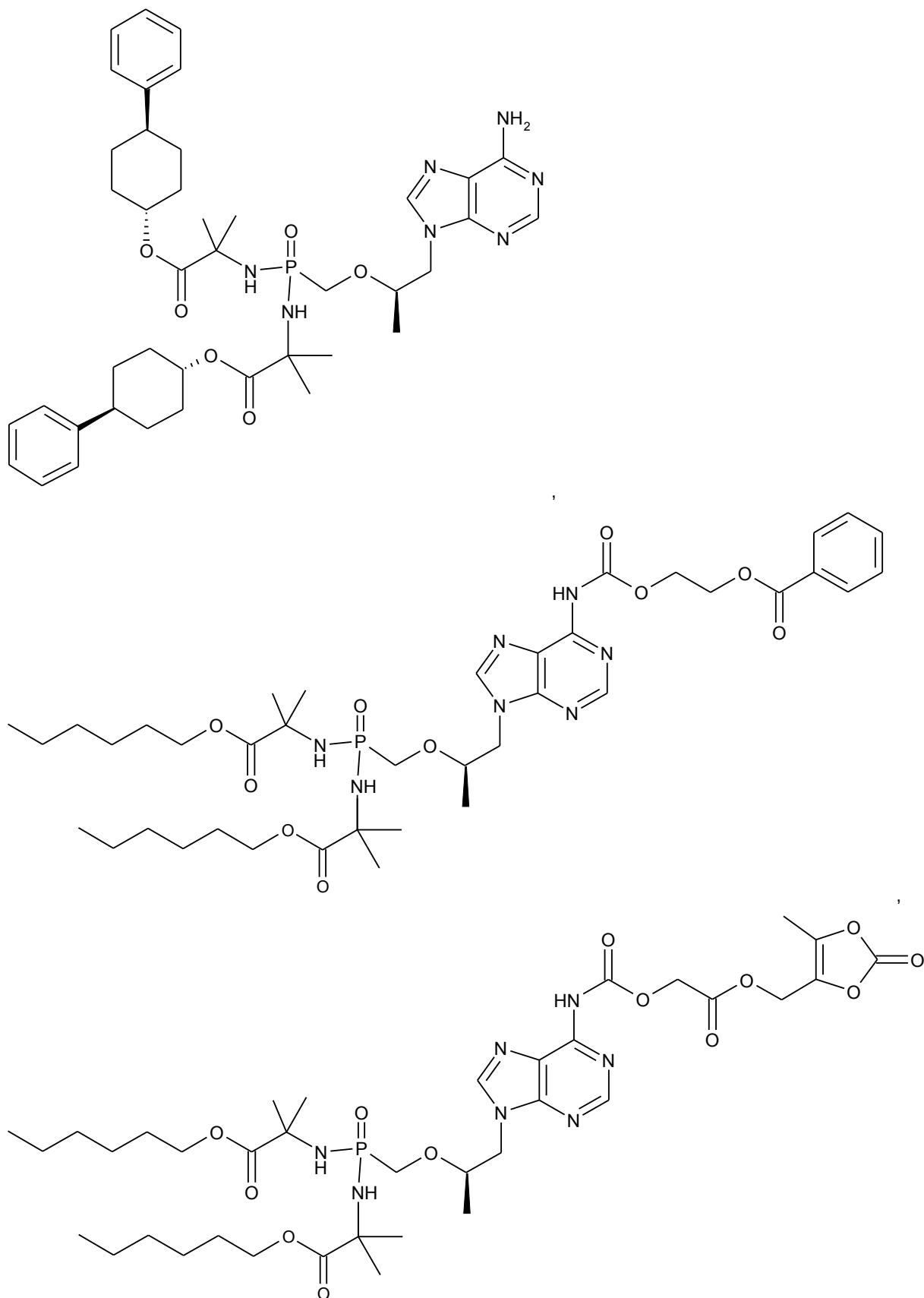
1

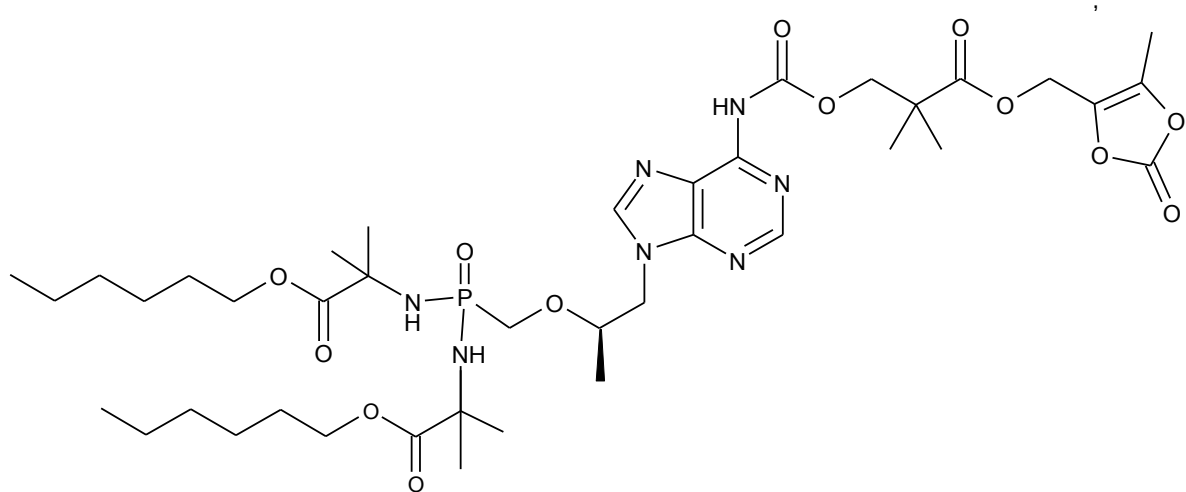
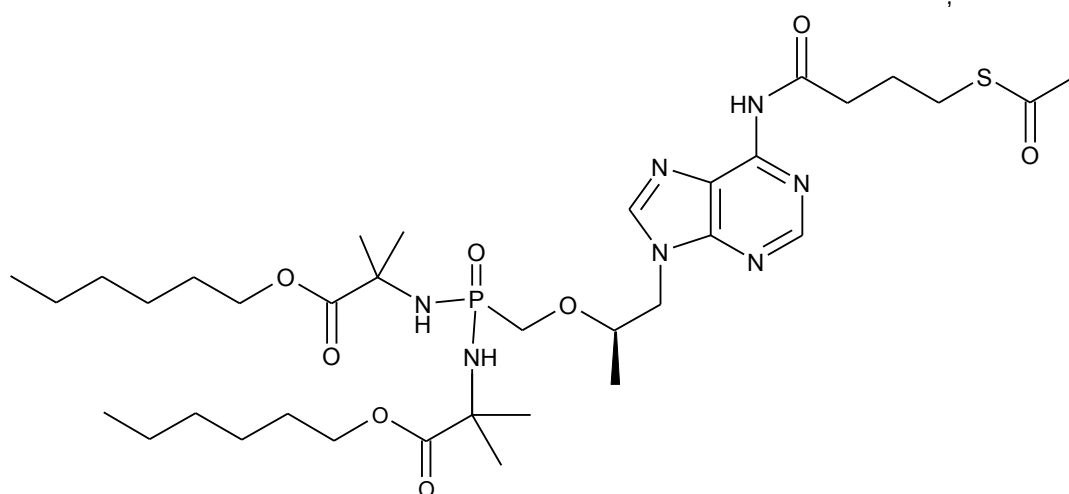
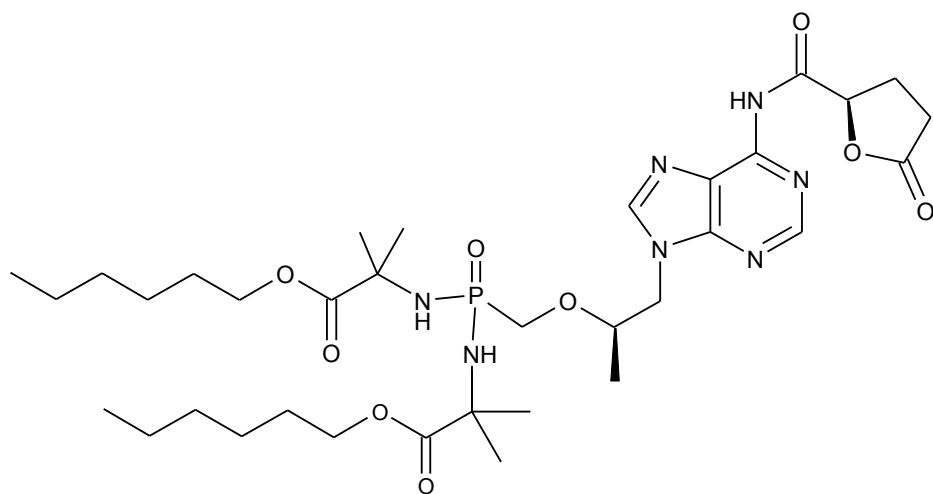


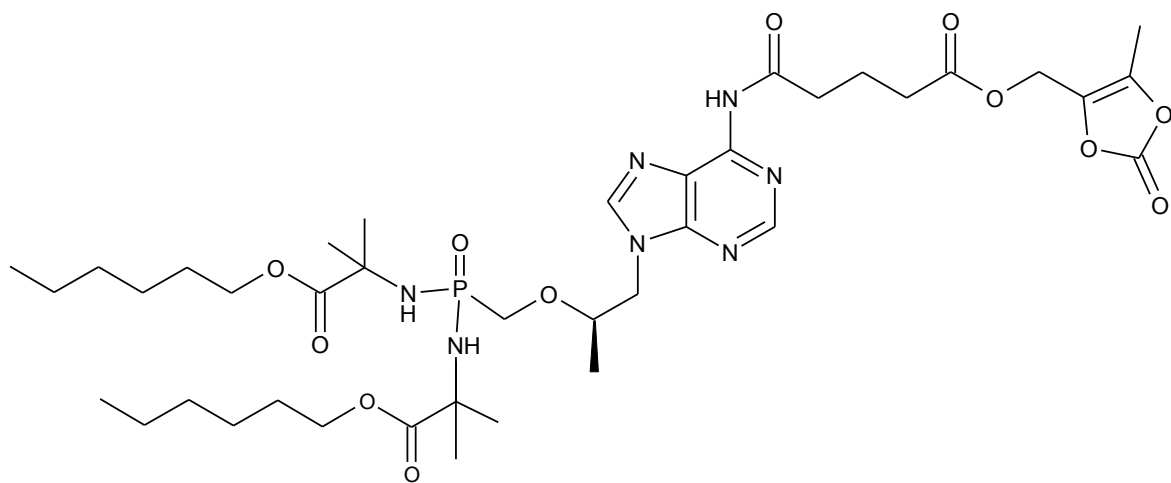
1



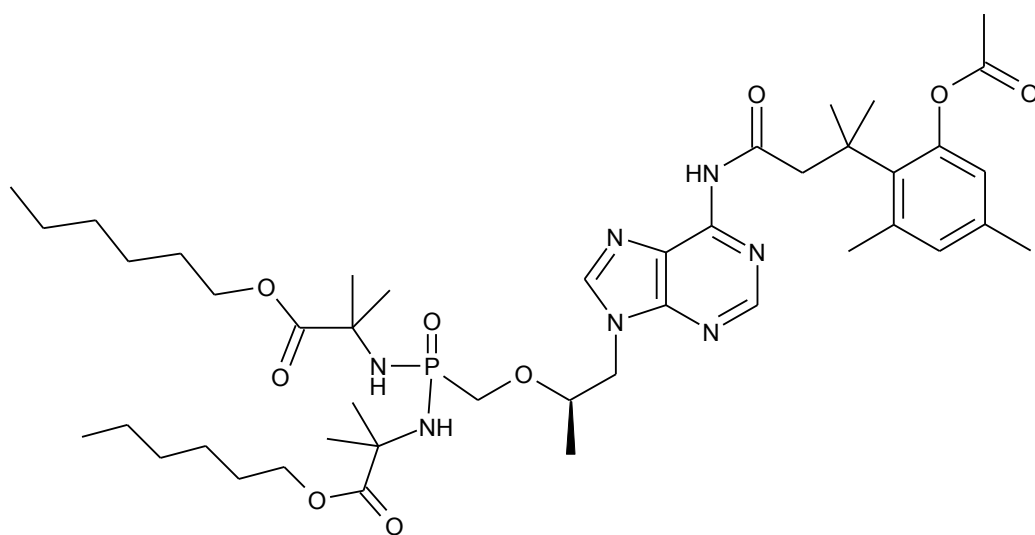




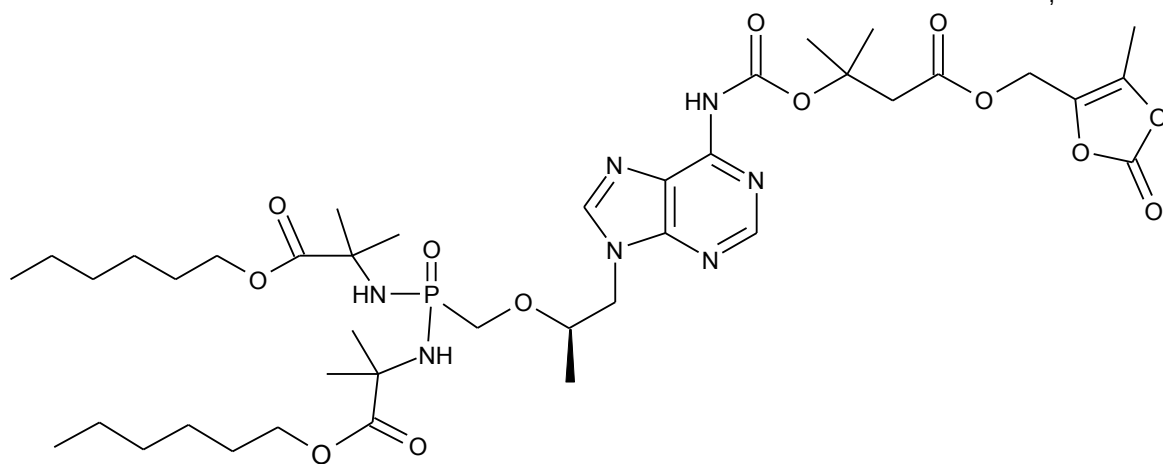




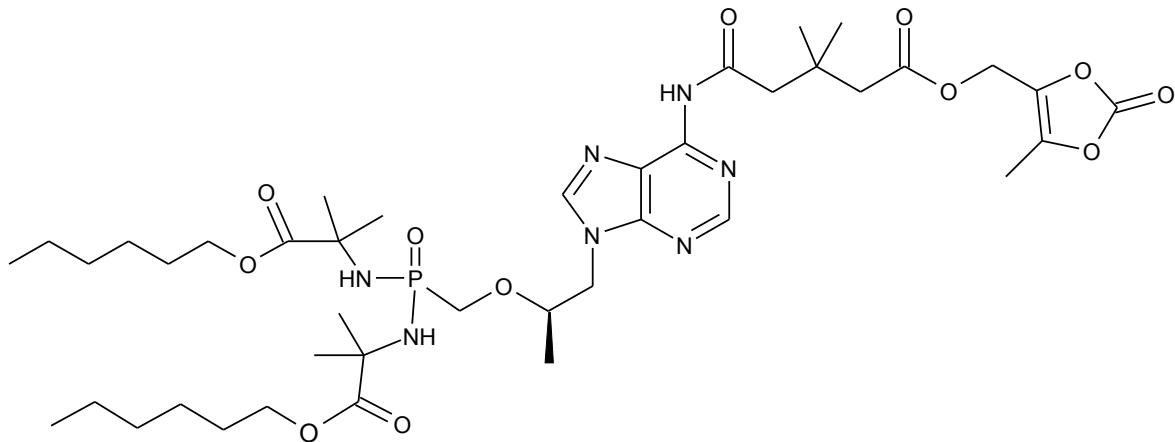
1



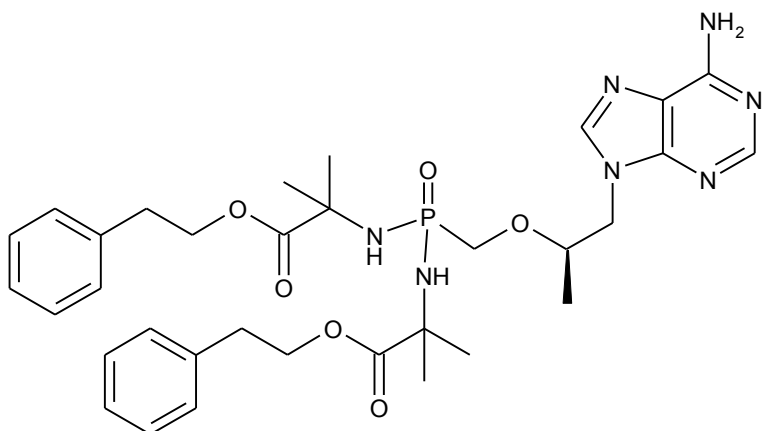
1



1

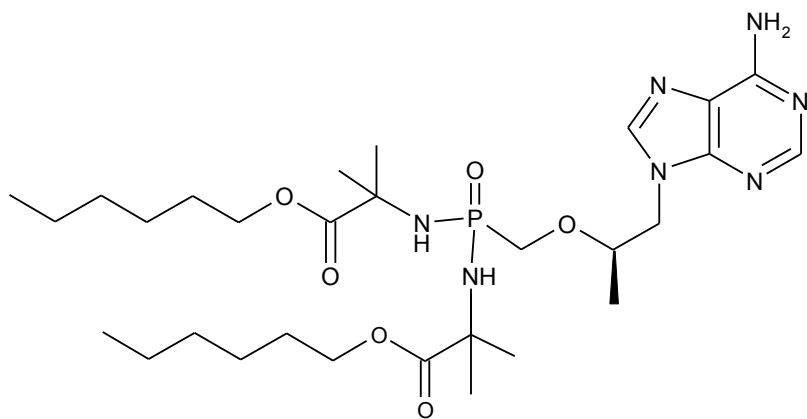


або

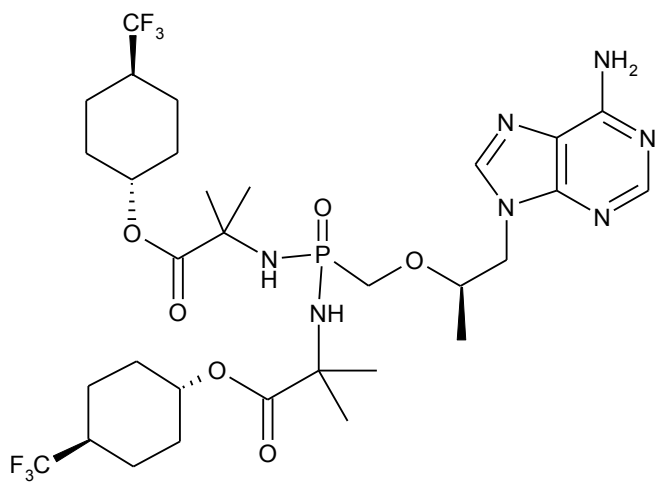


, або їх фармацевтично прийнятної солі.

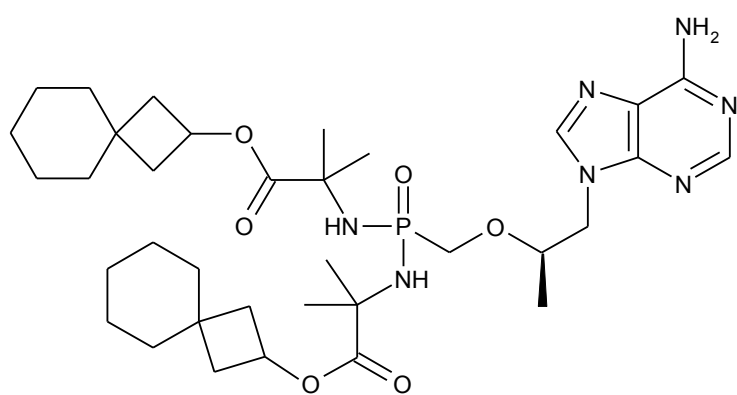
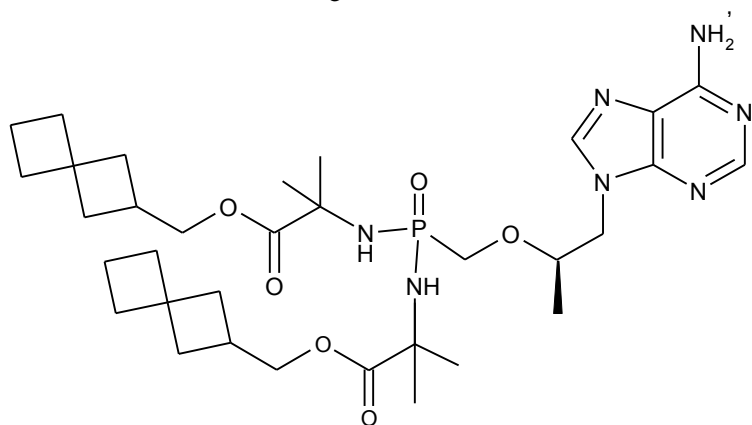
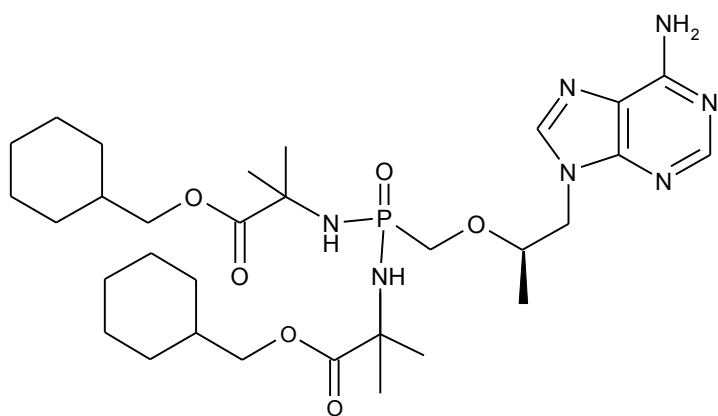
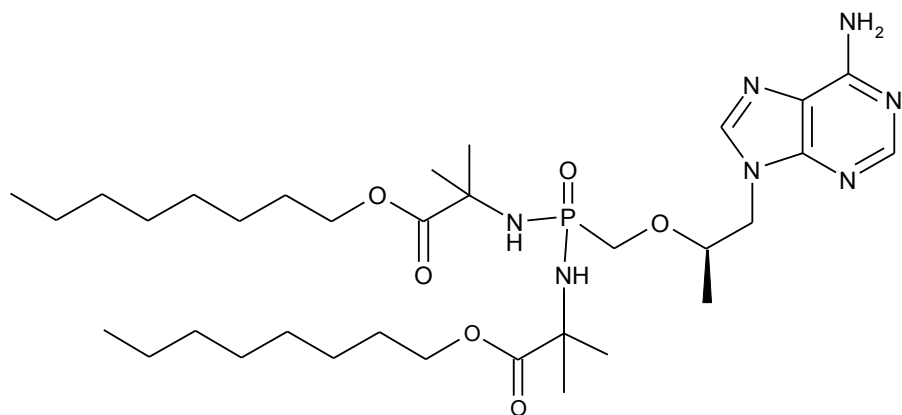
У деяких варіантах здійснення сполуки мають формулу:

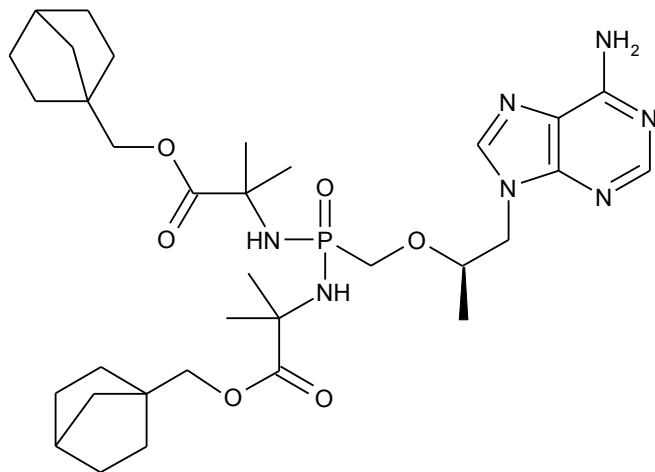


,



,





Якщо будь-яка змінна є несиметричною, двовалентною групою, передбачається охоплення обох орієнтацій цієї групи, якщо не зазначено інше. Наприклад, коли L^3 являє собою $-C(O)O-$, включаються обидві орієнтації $-C(O)O-$ (тобто, якщо R^8 являє собою $-L^1-L^3-R^{8a}$, включаються як $-L^1-C(O)O-R^{8a}$, так і $-L^1-OC(O)-R^{8a}$), або якщо L^2 являє собою $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$, включають обидві орієнтації $-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-$ (тобто, якщо R^8 являє собою $-L^1-L^2-R^{8a}$, включаються як R^8 , що являє собою $-L^1-CH_2-CH_2-C(CH_3)_2-R^{8a}$, так і $-L^1-C(CH_3)_2-CH_2-CH_2-R^{8a}$).

Зрозуміло, що будь-який варіант здійснення сполук будь-якої з формул I, II, III, IV та V, як викладено вище, і будь-яка певна група або замісник, викладені в цьому документі (наприклад, $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8$ та їхні замісники) у сполуках формул I, II, III, IV та V, як викладено вище, можуть незалежно комбінуватися з іншими варіантами здійснення та/або замісниками сполук будь-якої з формул I, II, III, IV та V, утворюючи варіанти здійснення, не зазначені вище. Крім того, у випадку, якщо перелік замісників не наведено для будь-якої конкретної групи $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7$ і R^8 у конкретному варіанті здійснення та/або пункті формули винаходу, розуміється, що кожен окремий замісник може бути вилучений з конкретного варіанту здійснення та/або пункту формули винаходу та що перелік замісників, який залишився, буде вважатися таким, що знаходиться в межах обсягу варіантів здійснення, розкритих у цьому документі.

Сполуки формул I, II, III, IV та V або їх фармацевтично прийнятні солі є проліками, причому пролікарські фрагменти швидко розщеплюються у внутрішньоклітинному середовищі з утворенням тенофовіру (TFV). У деяких варіантах здійснення сполуки формул I, II, III, IV та V або їх фармацевтично прийнятні солі придатні для використання в рецептурах пролонгованої дії. Для деяких пацієнтів, наприклад пацієнтів з ускладненим або обмеженим доступом до медичної допомоги, дотримання щоденного лікування пероральним шляхом або профілактичних режимів для лікування або попередження вірусних інфекцій (наприклад, ВІЛ-інфекції) може становити проблему. Лікарські засоби, що характеризуються сприятливими фармацевтичними або фізико-хімічними властивостями для повільного вивільнення (наприклад, підвищеною активністю, фармакокінетикою тривалої дії, зниженою розчинністю, покращеною стабільністю в плазмі крові та/або іншими властивостями), можуть підлягати менш частому введенню та можуть забезпечувати більш ефективне дотримання пацієнтом режиму лікування. Такі покращення можуть, у свою чергу, оптимізувати вплив лікарських засобів та обмежувати виникнення лікарської резистентності.

Без наміру обмеження будь-якою теорією, вважається, що низька розчинність сполук формул I, II, III, IV та V або їх фармацевтично прийнятних солей може призводити до повільного вивільнення сполук після внутрішньом'язового або підшкірного введення та підтримання стійких внутрішньоклітинних рівнів фармакологічно активного засобу, тенофовіру дифосфату (TFV-DP), що робить їх здатними підтримувати терапевтично ефективну концентрацію TFV-DP у відповідних типах клітин протягом тривалого періоду часу та корисними як стійкі засоби чи засоби тривалої дії для лікування або попередження вірусної інфекції. Розробка погано розчинних проліків для безпечних і ефективних ін'єкційних препаратів тривалої дії обговорюється в Remenar, Mol. Pharmaceutics 2014, 11, 1739-1749.

Фармацевтичні композиції

У деяких варіантах здійснення в цьому винаході передбачена фармацевтична композиція, яка містить сполуку за цим розкриттям, і фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

У деяких варіантах фармацевтична композиція містить один, два, три або чотири додаткові терапевтичні засоби, як більш детально викладено нижче.

У деяких варіантах здійснення композиція, яка містить сполуку за цим розкриттям або її фармацевтично прийнятну сіль, в одному варіанті не містить засобу, який впливає на швидкість, з якою метаболізується активний інгредієнт. Таким чином, розуміється, що композиції, які містять сполуку за цим розкриттям, в одному аспекті не містять засобу, який би впливав (наприклад, уповільнював, гальмував або затримував) на метаболізм сполуки за цим розкриттям або будь-якого іншого активного інгредієнта, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою за цим розкриттям. Також вважається, що будь-який зі способів, наборів, промислових виробів і подібних деталізованих у цьому документі об'єктів в одному аспекті не містить засобу, який би впливав на (наприклад, уповільнював, гальмував або затримував) метаболізм сполуки за цим розкриттям або будь-якого іншого активного інгредієнта, що вводиться окремо, послідовно або одночасно зі сполукою за цим розкриттям.

У деяких варіантах здійснення фармацевтичної композиції, описані вище, призначені для їхнього застосування людиною або твариною.

Крім того, це розкриття додатково включає сполуку за цим розкриттям для введення як окремого активного інгредієнта фармацевтично прийнятої композиції, яку можна приготувати звичайними способами, відомими в цій галузі, наприклад шляхом зв'язування активного інгредієнта з фармацевтично прийнятим, терапевтично інертним органічним і/або неорганічним носієм або допоміжною речовиною, або шляхом змішування з ними.

В одному з аспектів, в цьому документі передбачено використання сполуки за цим розкриттям як другого або іншого активного інгредієнта, що має синергетичний ефект з іншими активними інгредієнтами у відомих лікарських препаратах, або введення сполуки за цим розкриттям разом з такими лікарськими препаратами.

Способи лікування

ВІЛ-інфекція

У цьому розкритті передбачені способи лікування та/або попередження інфікування вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення способів лікування та/або профілактики ВІЛ-інфекції в суб'єкта включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі. У деяких варіантах здійснення способів призначений для лікування або попередження інфекції ВІЛ-1. У деяких варіантах здійснення способів призначений для лікування або попередження інфекції ВІЛ-2.

У деяких варіантах здійснення способів лікування ВІЛ-інфекції в суб'єкта, який цього потребує, включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі. У деяких таких варіантах здійснення суб'єкт є ВІЛ-позитивним. У деяких таких варіантах здійснення суб'єкт має невідомий ВІЛ-статус. У деяких таких варіантах здійснення суб'єкт не є ВІЛ-негативним.

У деяких варіантах здійснення способів попередження ВІЛ-інфекції в суб'єкта, що піддається ризику інфікування, включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі. У деяких варіантах здійснення суб'єкт є ВІЛ-негативним. У деяких варіантах здійснення суб'єкт схильний до ризику отримання ВІЛ-інфекції.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів капсиду ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів Nef, засоби реверсування латентності, антитіл bNAb до ВІЛ, агоністів TLR7, TLR8 і TLR9, вакцин проти ВІЛ, цитокінів, інгібіторів імунних контрольних точок, лігандів FLT3, біспецифічних антитіл, що рекрутують Т- і NK-клітини, химерних рецепторів Т-клітин, націлених на ВІЛ-антигени, фармакокінетичних підсилювачів, а також інших лікарських засобів, призначених для лікування ВІЛ, та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів капсиду ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів Nef, засоби реверсування латентності, антитіл bNAb до ВІЛ, агоністів TLR7, TLR8 і TLR9, вакцин проти ВІЛ, цитокінів, інгібіторів імунних контрольних точок, лігандів FLT3, біспецифічних антитіл, що рекрутують Т- і NK-клітини, химерних рецепторів Т-клітин, націлених на ВІЛ-антигени, фармакокінетичних підсилювачів, а також інших лікарських засобів, призначених для лікування ВІЛ, та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з долутегравіру, каботегравіру, іслатравіру, дарунавіру, біктегравіру, елсульфавіріну, рилпівіріну та ленакапавіру, а також їх комбінацій.

Інфекція ВГВ

У цьому розкритті передбачені способи лікування та/або попередження інфекції вірусу гепатиту В (ВГВ) у суб'єкта. У деяких варіантах здійснення способів лікування та/або попередження інфекції ВГВ у суб'єкта включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення способів лікування інфекції ВГВ у суб'єкта, який цього потребує, включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі.

У деяких варіантах здійснення способів попередження інфекції ВГВ у суб'єкта, що піддається ризику зараження, включає введення суб'єкту композиції, передбаченої в цьому документі. У деяких таких варіантах здійснення суб'єкт схильний до ризику отримання інфекції ВГВ.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з комбінованих лікарських засобів проти ВГВ, вакцин проти ВГВ, інгібіторів полімерази ВГВ, модуляторів капсиду ВГВ, агоністів TLR7, TLR8 та TLR9, цитокінів, інгібіторів імунних контрольних точок, лігандів FLT3, лігандів рецепторів альфа-інтерферону, інтерферону альфа, інтерферону лямбда, інгібіторів гіалуронідази, інгібіторів поверхневого антигена гепатиту В (HBsAg), інгібіторів білка Х ВГВ (HBx), інгібіторів циклофіліну, інгібіторів проникнення ВГВ, антисмислових олігонуклеотидів, коротких інтерферуючих РНК (кіРНК) і ДНК-спрямованої РНК-інтерференції (дсРНКі), модуляторів ендонуклеази, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, інгібіторів антигена Е ВГВ (HBeAg), інгібіторів ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК), агоністів фарнезоїдного Х-рецептора, антитіл до ВГВ, біспецифічних антитіл, що рекрутують Т- і NK-клітини, химерних рецепторів Т-клітин, націлених на антигени або пептиди ВГВ, клітинної терапії CAR-T, агоністів тимозину, стимуляторів гена 1, що індукується ретиноїдною кислотою, стимуляторів NOD2, інгібіторів фосфатидилінозит-3-кінази (PI3K), інгібіторів шляху індоламін-2,3-діоксигенази (IDO1), антитіл до OX40, антитіл до CD40, антитіл до CD160, редакторів генів ВГВ, інгібіторів PAPD5/PAPD7, інгібіторів ZCCHC14, інгібіторів тирозинкінази Брутона (BTK), епігенетичних регуляторів, індукторів третинних лімфоїдних агрегатів, антагоністів

IAP/XIAP, полімерів нуклеїнових кислот (наприклад, NAP і STOP), модуляторів метаболізму або транспортування ліпідів, інгібіторів аргінази й інших лікарських засобів для лікування ВГВ, а також їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з адефовіру, ентекавіру, телбівудину, ламівудину та ленакапавіру, а також їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення передбачені композиції комбінують з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з адефовіру, ентекавіру, телбівудину, ламівудину та ленакапавіру.

Комбінована терапія ВІЛ

У деяких варіантах здійснення передбачений спосіб лікування ВІЛ-інфекції, який включає введення людині терапевтично ефективною кількістю сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів. В одному варіанті здійснення передбачений спосіб лікування ВІЛ-інфекції, який включає введення людині терапевтично ефективною кількістю сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів.

В одному варіанті здійснення передбачені фармацевтичні композиції, які містять сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами та фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною.

У деяких варіантах здійснення в цьому розкритті передбачено спосіб лікування ВІЛ-інфекції, який включає введення пацієнту, що потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки, описаної в цьому документі, або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів, які є придатними для лікування ВІЛ-інфекції.

У деяких варіантах здійснення, сполука, описана в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в комбінації з одним, двома, трьома, чотирма або більше додатковими терапевтичними засобами. У деяких варіантах здійснення, сполука, описана в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в комбінації з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами. У деяких варіантах здійснення, сполука, описана в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в комбінації з двома додатковими терапевтичними засобами. В інших варіантах здійснення сполука, описана в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в комбінації з трьома додатковими терапевтичними засобами. У додаткових варіантах здійснення сполука, описана в цьому документі, або її фармацевтично прийнятна сіль знаходяться в комбінації з чотирма додатковими терапевтичними засобами. Один, два, три, чотири або більше додаткових терапевтичних засобів можуть бути різними терапевтичними засобами, які вибирають з одного класу терапевтичних засобів і/або які можуть бути вибрані з різних класів терапевтичних засобів.

Введення комбінованої терапії проти ВІЛ

У деяких варіантах здійснення сполуку, розкриту в цьому документі, вводять з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами. Спільне введення сполуки, розкритої в цьому документі, з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами зазвичай відноситься до одночасного або послідовного введення сполуки, розкритої в цьому документі, і одним, двома, трьома або чотирма або більше додатковими терапевтичними засобами, так щоб в організмі пацієнта були наявні як терапевтично ефективні кількості сполуки, розкритої в цьому документі, так і одного, двох, трьох або чотирьох терапевтичних засобів. У разі послідовного введення комбінацію можна вводити двома або більше дозами.

Спільне введення включає введення стандартних дозувань сполук, розкритих у цьому документі, до або після однократних доз одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів. Наприклад, сполуку, розкриту в цьому документі, можна вводити протягом секунд, хвилин або годин після введення одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів. У деяких варіантах здійснення спочатку вводять стандартну дозу сполуки, розкритої в цьому документі, а потім протягом декількох секунд або хвилин вводять стандартну дозу одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів. Альтернативно спочатку вводять стандартну дозу одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів, після чого протягом декількох секунд або хвилин вводять стандартну дозу сполуки, розкритої в цьому документі. В інших варіантах здійснення стандартну дозу сполуки, розкритої в цьому документі, застосовують спочатку, після, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) шляхом застосування стандартної дози одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів. У ще інших варіантах здійснення стандартну дозу одного, двох, трьох або чотирьох додаткових терапевтичних засобів застосовують спочатку, після, через кілька годин (наприклад, 1-12 годин) шляхом застосування стандартної дози сполуки, розкритої в цьому документі.

У певних варіантах здійснення пропонується набір, який містить сполуку, розкриту в цьому документі (наприклад, сполуку формули I, II, III, IV або V), або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма) додатковими терапевтичними засобами.

У певному варіанті здійснення набір включає сполуку, розкриту в даному документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ та інгібітор капсиду ВІЛ або інгібітор полімеризації капсиду ВІЛ.

Комбінована терапія ВІЛ

У зазначених вище варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби можуть являти собою засіб, спрямований проти ВІЛ. У деяких випадках додатковий терапевтичний засіб може являти собою інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібітори проникнення ВІЛ, інгібітори дозрівання ВІЛ, інгібітори капсиду ВІЛ,

інгібітори Tat або Rev ВІЛ, імуномодулятори, імунотерапевтичні засоби, кон'югати антитіло-лікарський засіб, модифікатори генів, редактори генів (наприклад, CRISPR/Cas9, нуклеази з "цинковими пальцями", хомінг-нуклеази, синтетичні нуклеази, TALEN), клітинну терапію (наприклад, терапію на основі Т-клітин із химерним антигенним рецептором, CAR-T і сконструйованих Т-клітинних рецепторів, TCR-T, аутологічних Т-клітин, сконструйованих В-клітин), засоби реверсування латентності, імунну терапію, інгібітори фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K), антитіла до ВІЛ, біспецифічні антитіла й "антитілоподібні" терапевтичні білки, інгібітори матричного білка p17 ВІЛ, антагоністи IL-13, модулятори пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази А, інгібітори протеїндисульфід-ізомерази, антагоністи рецептора комплементу C5a, інгібітори ДНК-метилтрансферази, інгібітор синтази жирних кислот, модулятори гена vif ВІЛ, антагоністи димеризації Vif, інгібітори фактора вірусної інфекційності ВІЛ-1, модулятори Nef ВІЛ-1, інгібітори ліганду TNF альфа, інгібітори Nef ВІЛ, модулятори тирозинкінази Hck, інгібітори кінази-3 змішаного походження (MLK-3), інгібітори сплайсингу ВІЛ-1, антагоністи інтегрину, інгібітори нуклеопротейнів, модулятори фактора сплайсингу, модулятори білка 1, що містить домен COMM, інгібітори рибонуклеази H ВІЛ, антагоністи IFN, модулятори ретроцикліну, антагоністи CD3, інгібітори CDK-4, інгібітори CDK-6, інгібітори CDK-9, модулятори CXCR4, інгібітори специфічного для дендритних клітин ICAM-3-захоплюючого неінтегрину 1, інгібітори білка GAG ВІЛ, інгібітори білка POL ВІЛ, модулятори фактора H комплементу, інгібітори убіквітинлігази, інгібітори дезоксицитидин кінази, інгібітори циклінзалежної кінази, стимулятори пропротеїнкінкертази PC9, інгібітори АТФ-залежної РНК-геліази DDX3X, інгібітори ініціюючого комплексу зворотної транскриптази, інгібітори G6PD і NADH-оксидази, інгібітори комплексу 1 mTOR, інгібітори комплексу 2 mTOR, інгібітори білка TAT, інгібітори проліленпептидази, інгібітори фосфоліпази A2, фармакокінетичні підсилювачі, генну терапію проти ВІЛ, вакцини проти ВІЛ та їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з комбінованих лікарських засобів від ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення (злиття) ВІЛ, інгібіторів дозрівання ВІЛ, засобів реверсування латентності, інгібіторів капсиду, імунної терапії, інгібіторів PI3K, антитіл і біспецифічних антитіл до ВІЛ і "антитілоподібних" терапевтичних білків та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з групи, що складається з комбінованих лікарських засобів від ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення (злиття) ВІЛ, інгібіторів дозрівання ВІЛ, засобів реверсування латентності, інгібіторів капсиду, імунної терапії, інгібіторів PI3K, антитіл і біспецифічних антитіл до ВІЛ і "антитілоподібних" терапевтичних білків та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з інгібіторів протеази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів капсиду ВІЛ, інгібіторів gp41, інгібіторів CXCR4, інгібіторів gp120, інгібіторів CCR5, інгібіторів Nef, засобів реверсування латентності, антитіл bNAbs до ВІЛ, агоністів TLR7, TLR8 і TLR9, вакцин проти ВІЛ, цитокінів, інгібіторів імунних контрольних точок, лігандів FLT3, біспецифічних антитіл, що рекрутують Т- і NK-клітини, химерних рецепторів Т-клітин, націлених на ВІЛ-антигени, фармакокінетичних підсилювачів, а також інших лікарських засобів, призначених для лікування ВІЛ, та їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з долутегравіру, каботегравіру, іслатравіру, дарунавіру, біктегравіру, елсульфавірину, рилпівірину та ленакапавіру, а також їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з долутегравіру, каботегравіру, іслатравіру, дарунавіру, біктегравіру, елсульфавірину, рилпівірину та ленакапавіру.

Комбіновані лікарські засоби проти ВІЛ

Приклади комбінованих лікарських засобів включають, але не обмежуються цим, ATRIPLA® (ефавіренз, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірину, тенофовіру дизопроксилу фумарата і емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовіру алафенамід і емтрицитабін); ODEFSEY® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін і рилпівірин); GENVOYA® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір); дарунавір, тенофовіру алафенамід, емтрицитабін і кобіцистат; ефавіренцу, ламівудину і тенофовіру дизопроксилу фумарату; ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарату; тенофовіру і ламівудину; тенофовіру алафенамід і емтрицитабін; тенофовіру алафенамід, емтрицитабін і рилпівірин; тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір; аналог тенофовіру; COMBIVIR® (зидовудин і ламівудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфат і ламівудину; ABC+3TC); KALETRA® (ALUVIA®; лопінавір і ритонавір); TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір і ламівудин); BIKTARVY (біктегравір + емтрицитабін + тенофовіру алафенамід), DOVATO, TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин і ламівудин; ABC+AZT+3TC); атазанавіру і кобіцистату; атазанавіру сульфату і кобіцистату; атазанавіру сульфату і ритонавіру; дарунавіру і кобіцистату; долутегравір і рилпівірин; долутегравір і рилпівірину гідрохлорид; долутегравіру, абакавіру сульфату і ламівудину; ламівудину, невірапіну і зидовудину; ралтегравіру і ламівудину; доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат; доравірин, ламівудин і тенофовіру дизопроксилу; долутегравір + ламівудин, ламівудин + абакавір + зидовудин, ламівудин + абакавір, ламівудин + тенофовіру дизопроксилу фумарат, ламівудин + зидовудин + невірапін, лопінавір + ритонавір, лопінавір + ритонавір + абакавір + ламівудин, лопінавір + ритонавір + зидовудин + ламівудин, тенофовір + ламівудин і тенофовіру дизопроксилу фумарат + емтрицитабін + рилпівірину гідрохлорид, лопінавір, ритонавір, зидовудин,

лопінавір + ритонавір + абакавір + ламівудин і ламівудин; каботегравір + рилпівірин; 3-BNC117 + альбувіртид, елпіда (елсульфавірин; VM-1500; VM-1500A).

Інші лікарські засоби проти ВІЛ

Додаткові приклади лікарських засобів для лікування ВІЛ, включають, але не обмежуються цим, аспернігрин С, ацеманан, аліспоривір, BanLec, деферипрон, Gamimune, метенкефалін, налтрексон, Prolastin, REP 9, RPI-MN, VSSP, H1viral, SB-728-T, 1,5-дикофеоїлхінова кислота, rBIL7-shl-TAR-CCR5RZ, генну терапію AAV-eCD4-Ig, генну терапію MazF, BlockAide, похідні бевірімату, ABX-464, AG-1105, APH-0812, аналоги бріостатину, BIT-225, CYT-107, CS-TAT1-1, модифіковані фтор-бета-D-арабінозною нуклеїновою кислотою (FANA) антисенсові олігонуклеотиди, FX-101, грифітсин, HGTV-43, HPH-116, HS-10234, гідроксихлорохін, IMB-10035, IMO-3100, IND-02, JL-18008, LADAVRU, MK-1376, MK-2048, MK-4250, MK-8507, MK-8558, MK-8591 (іслатравір), NOV-205, OB-002H, ODE-Bn-TFV, PA-1050040 (PA-040), PC-707, PGN-007, QF-036, S-648414, SCY-635, SB-9200, SCB-719, TR-452, TEV-90110, TEV-90112, TEV-90111, TEV-90113, RN-18, DIACC-1010, Fasnall, Immuglo, пептид 2-CLIPS, HRF-4467, аналоги тромбоспондину, TBL-1004HI, VG-1177, xl-081, AVI-CO-004, rfhSP-D, [18F]-MC-225, URM-099-C, RES-529, Verdinexor, IMC-M113V, IML-106 і противірусний fc-кон'югат (AVC) і VIR-576.

Інгібітори протеази ВІЛ

У деяких варіантах здійснення інгібітори протеази ВІЛ включають, але не обмежуються цим, ампренавір, атазанавір, бреканавір, дарунавір, фосампренавір, фосампренавір кальцію, індинавір, індинавіру сульфат, лопінавір, нелфінавір, нелфінавіру мезилат, ритонавір, саквінавір, саквінавіру мезилат, типранавір, ASC-09 + ритонавір, AEBL-2, DG-17, GS-1156, TMB-657 (PPL-100), T-169, BL-008, MK-8122, TMB-607, GRL-02031 і TMC-310911.

Інгібітори рибонуклеази Н ВІЛ

Приклади інгібіторів рибонуклеази Н ВІЛ включають NSC-727447.

Інгібітори Nef ВІЛ

Приклади інгібіторів Nef ВІЛ включають FP-1.

Інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ

Ілюстративні приклади нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази, включають, але не обмежуються цим, дапівірин, делавірдин, делавірдину мезилат, доравірин, ефавіренз, етравірин, лентинан, невірапін, рилпівірин, ACC-007, ACC-008, AIC-292, F-18, KM-023, PC-1005, M1-TFV, M2-TFV, VM-1500A-LAI, PF-3450074, ельсульфавірин (тривале вивільнення, перорально, ВІЛ-інфекція), доравірин + іслатравір (комбінація з фіксованою дозою/рецептура таблетки перорального введення, інфекція ВІЛ-1), ельсульфавірин (ін'єкційна наносуспензія тривалої дії, ВІЛ-інфекція) і ельсульфавірин (VM-1500).

Приклади нуклеозидних або нуклеотидних інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, включають, але не обмежуються цим, адефовір, адефовіру дипівоксил, азівудин, емтрицитабін, тенофовір, тенофовіру алафенамід, тенофовіру алафенамиду фумарат, тенофовіру алафенамиду геміфумарат, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру дизопроксилу фумарат, тенофовіру октадецилоксиетильовий естер (AGX-1009), тенофовіру дизопроксилу геміфумарат, VIDEX® і VIDEX EC® (диданозин, ddl), абакавір, абакавіру сульфат, аловудин, априцитабін, цензавудин, диданозин, елвудитабін, фестинавір, фосальвудину тидоксил, CMX-157, дапівірин, доравірин, етравірин, OCR-5753, тенофовіру дизопроксилу оротат, фозивудину тидоксил, ламівудин, фосфазид, ставудин, залцитабін, зидовудин, ровафовіру еталафенамід (GS-9131), GS-9148, MK-8504, іслатравір, MK-8583, VM-2500 і KP-1461.

Інгібітори інтегрази ВІЛ

Приклади інгібіторів інтегрази ВІЛ включають, але не обмежуються цим, елвітегравір, елвітегравір (мікрокапсули з пролонгованим вивільненням), куркумін, похідні куркуміну, цикорієву кислоту, похідні цикорієвої кислоти, 3,5-дикофеоїлхінову кислоту, похідні 3,5-дикофеоїлхінової кислоти, ауринтрикарбонову кислоту, похідні ауринтрикарбонової кислоти, феноїловий естер кофеїнової кислоти, похідні феноїлового естеру кофеїнової кислоти, тирфостин, похідні тирфостину, кверцетин, похідні кверцетину, ралтегравір, ПЕГільований ралтегравір, долутегравір, JTK-351, біктегравір, AVX-15567, каботегравір (ін'єкційний препарат тривалої дії), похідні дикетохіноліну-4-1, інгібітор взаємодії інтегрази з LEDGF, ледгіни, M-522, M-532, MK-0536, NSC-310217, NSC-371056, NSC-48240, NSC-642710, NSC-699171, NSC-699172, NSC-699173, NSC-699174, стильбендисульфонова кислота, T-169, STP-0404, VM-3500 і каботегравір.

Приклади інгібіторів некаталітичного або алостеричного сайту інтегрази ВІЛ (NCINI) включають, але не обмежуються цим, CX-05045, CX-05168 і CX-14442.

Інгібітори фактора вірусної інфекційності ВІЛ

Приклади інгібіторів фактора вірусної інфекційності ВІЛ включають похідні 2-аміно-N-(2-метоксифеніл)-6-((4-нітрофеніл)тіо)бензаміду.

Інгібітори проникнення ВІЛ

Додаткові приклади інгібіторів проникнення ВІЛ включають, але не обмежуються цим, AAR-501, LBT-5001, центрівірок, інгібітори CCR5, інгібітори gp41, інгібітори прикріплення CD4, інгібітори gp120, інгібітори gp160 та інгібітори CXCR4.

Приклади інгібіторів CCR5 включають, але не обмежуються цим, аплавірок, вікрівірок, маравірок, маравірок (ін'єкційна наноемульсія тривалої дії), центрівірок, леронлімаб (PRO-140), адаптавір (RAP-101), ніфевірок (TD-0232), біспецифічні антитіла проти GP120/CD4 або CCR5, B-07, MB-66, поліпептид C25P, TD-0680, тіоравірок і vMIP (Haimiru).

Приклади інгібіторів gp41 включають, але не обмежуються цим, альбувіртид, енфувіртид, грифітсин (інгібітор gp41/gp120/gp160), BMS-986197, енфувіртид із покращеними характеристиками, біоаналог енфувіртиду, інгібітори злиття ВІЛ-1 (P26-Varco), ITV-1, ITV-2, ITV-3, ITV-4, CPT-31, Cl3hmAb, ліпувіртид, тример PIE-12 і сифувіртид.

Приклади інгібіторів приєднання CD4 включають, але не обмежуються цим, аналоги ібалізумаба й CADA.

Приклади інгібіторів gp120 включають, але не обмежуються цим, мікробіцид проти ВІЛ, Radha-108 (рецептол) 3ВЗ-РЕ38, BMS818251, BanLec, нанопрепарат на основі бентоніту, фостемсавіру трометамін, IQP-0831, VVX-004 та BMS-663068.

Приклади інгібіторів gp160 включають фангхінолін.

Приклади інгібіторів CXCR4 включають, але не обмежуються цим, плеріксафор, ALT-1188, N15-пептид і vMIP (Himipu).

Інгібітори дозрівання ВІЛ

Приклади інгібітори дозрівання ВІЛ включають, але не обмежуються цим, BMS-955176, GSK-3640254 та GSK-2838232.

Засоби реверсування латентності

Приклади засобів реверсування латентності включають, але не обмежуються цим, агоністи Toll-подібного рецептора (TLR) (у тому числі агоністи TLR7, наприклад GS-9620, агоністи TLR8 та агоністи TLR9), інгібітори гістондеацетилази (HDAC), інгібітори протеасом, наприклад велкад, активатори протеїнкінази С (PKC), інгібітори Smyd2, інгібітори бромодоменвмісного білка 4 сімейства білків BET (BRD4) (наприклад, ZL-0580, апабеталон), іономіцин, антагоністи IAP (інгібітор білків апоптозу, наприклад APG-1387, LBW-242), міметики SMAC (включно з TL32711, LCL161, GDC-0917, HGS1029, AT-406, Debio-1143), PMA, SAHA (суберанілогідроксимова кислота або субероїл, анілід і гідроксимова кислота), NIZ-985, антитіла, які модулюють IL-15, (включно з IL-15, білками злиття IL-15 і агоністами рецептора IL-15), JQ1, дисульфідрам, амфотерицин В та інгібітори убіквітину, наприклад аналог ларгазолу, APH-0812 та GSK-343. Приклади активаторів PKC включають індолактам, простратин, інгенол В і DAG-лактони.

Інгібітори гістондеацетилази (HDAC)

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з інгібітором гістондеацетилази, наприклад гістондеацетилази 1, гістондеацетилази 9 (HDAC9, HD7, HD7b, HD9, HDAC, HDAC7, HDAC7B, HDAC9B, HDAC9FL, HDRP, MITR; ідентифікаційний номер гена: 9734). Приклади інгібіторів HDAC включають, без обмежень, абексिनостат, ACY-241, AR-42, BEBT-908, беліностат, CKD-581, CS-055 (HBI-8000), CT-101, CUDC-907 (фімепіностат), ентиностат, гівіностат, моцетіностат, панобіностат, праціностат, хізіностат (JNJ-26481585), резміностат, риколіностат, ромідепсин, SHP-141, TMB-ADC, вальпроєву кислоту (VAL-001), воріностат, тиностамустин, реметіностат і ентиностат.

Інгібітори капсиду

Приклади інгібіторів капсиду включають, але не обмежуються цим, інгібітори полімеризації капсиду або сполуки, які руйнують капсид, інгібітори нуклеокапсиду p7 ВІЛ (NCp7), такі як азодикарбонамід, інгібітори капсидного білка p24 ВІЛ, ленакапавір (GS-6207), GS-CA1, AVI-621, AVI-101, AVI-201, AVI-301 і серія AVI-CAN1-15, PF-3450074, інгібітори капсиду ВІЛ-1 (інфекція BIO-1, університет Шандун) і сполуки, описані в (GSK WO2019/087016).

Модулятори імунних контрольних точок

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з одним або більше блокаторами або інгібіторами білків або рецепторів інгібуючих імунних контрольних точок і/або з одним або більше стимуляторами, активаторами або агоністами одного або більше білків або рецепторів стимулюючих імунних контрольних точок. Блокада або інгібування інгібуючих імунних контрольних точок може позитивно регулювати активацію Т-клітин або NK-клітин і запобігати вислизанню інфікованих клітин від імунологічного нагляду. Активація або стимуляція стимулюючих імунних контрольних точок може посилити ефект інгібіторів імунних контрольних точок у терапевтичних засобах для інфекційних хворих. У різних варіантах здійснення білки або рецептори імунних контрольних точок регулюють Т-клітинні відповіді (наприклад, як розглядається в Xu, et al., J Exp Clin Cancer Res. (2018) 37:110). У різних варіантах здійснення білки або рецептори імунних контрольних точок регулюють NK-клітинні відповіді (наприклад, як розглядається в Davis, et al., Semin Immunol. (2017) 31:64-75 and Chiossone, et al., Nat Rev Immunol. (2018) 18(11):671-688).

Приклади білків або рецепторів імунних контрольних точок включають, без обмежень, CD27, CD70; CD40, CD40LG; CD47, CD48 (SLAMF2), білок 2, що містить трансмембранний та імуноглобуліновий домен (TMIGD2, CD28H), CD84 (LY9B, SLAMF5), CD96, CD160, MS4A1 (CD20), CD244 (SLAMF4); CD276 (B7H3); інгібітор активації Т-клітин 1, що містить варіабельний імуноглобуліноподібний домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-вмісний імунорегуляторний рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсімейства імуноглобулінів (IGSF11, VSIG3); ліганд 1 рецептора цитотоксичності природних клітин-кілерів 3 (NCR3LG1, B7H6); HERV-H LTR-асоційований білок 2 (HNLA2, B7H7); індукційбельний Т-клітинний костимулятор (ICOS, CD278); ліганд індукційбельного Т-клітинного костимулятора (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсімейства рецепторів TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсімейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF8 (CD30), TNFSF8 (CD30L); TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1), TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2), TNFRSF10 (TRAIL); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (асоційований із В- і Т-лімфоцитами білок (BTLA)); TNFRSF17 (BCMA, CD269), TNFSF13B (BAFF); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); послідовність А, споріднена поліпептиду ГКГС класу I (MICA); послідовність В, споріднена поліпептиду ГКГС класу I (MICB); CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); білок запрограмованої клітинної загибелі 1 (PDCD1, PD1, PD-1); асоційований із цитотоксичними Т-лімфоцитами білок 4 (CTLA4, CD152); CD80 (B7-1), CD28; молекулу клітинної адгезії-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); молекулу клітинної адгезії рецептора поліовірусу (PVR) (PVR, CD155); споріднений PVR білок, що містить імуноглобуліновий домен (PVRIG, CD112R); Т-клітинний імунорецептор із доменами Ig та ITIM (TIGIT); білок-4, що містить домен імуноглобуліну Т-клітин і домен муцину (TIMD4; TIM4); клітинний рецептор 2 вірусу гепатиту А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); ген активації лімфоцитів 3 (LAG3, CD223); член 1 сімейства сигнальних лімфоцит-активуючих молекул (SLAMF1, SLAM, CD150); антиген лімфоцита 9 (LY9, CD229, SLAMF3); член 6 сімейства SLAM (SLAMF6, CD352); член 7 сімейства SLAM (SLAMF7, CD319); UL16-зв'язувальний білок 1 (ULBP1); UL16-зв'язувальний білок 2 (ULBP2); UL16-зв'язувальний білок 3 (ULBP3); ранній транскрипт ретинової

кислоти 1E (RAET1E; ULBP4); ранній транскрипт ретиноєвої кислоти 1G (RAET1G; ULBP5); ранній транскрипт ретиноєвої кислоти 1L (RAET1L; ULBP6); ген активації лімфоцитів 3 (CD223); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR, CD158E1); лектинподібний рецептор клітин-кілерів C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподібний рецептор клітин-кілерів K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); лектинподібний рецептор клітин-кілерів C2 (KLRC2, CD159c, NKG2C); лектинподібний рецептор клітин-кілерів C3 (KLRC3, NKG2E); лектинподібний рецептор клітин-кілерів C4 (KLRC4, NKG2F); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR2DL1); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 2 (KIR2DL2); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 3 (KIR2DL3); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR3DL1); лектинподібний рецептор клітин-кілерів D1 (KLRD1); і член 7 сімейства SLAM (SLAMF7);

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі агенти комбінують з одним або більше блокаторами або інгібіторами одного або більше білків або рецепторів Т-клітинних інгібуючих імунних контрольних точок. Ілюстративні білки або рецептори Т-клітинних інгібуючих імунних контрольних точок включають, без обмежень, CD274 (CD274, PDL1, PD-L1); ліганд 2 білка запрограмованої клітинної загибелі 1 (PDCD1LG2, PD-L2, CD273); білок запрограмованої клітинної загибелі 1 (PDCD1, PD1, PD-1); асоційований із цитотоксичними Т-лімфоцитами білок 4 (CTLA4, CD152); CD276 (B7H3); інгібітор активації Т-клітин 1, що містить варіабельний імуноглобуліноподібний домен (VTCN1, B7H4); V-set домен-вмісний імунорегуляторний рецептор (VSIR, B7H5, VISTA); член 11 суперсімейства імуноглобулінів (IGSF11, VSIG3); TNFRSF14 (HVEM, CD270), TNFSF14 (HVEM); CD272 (асоційований із B- і Т-лімфоцитами білок (BTLA)); споріднений PVR білок, що містить імуноглобуліновий домен (PVRIG, CD112R); Т-клітинний імунорецептор із доменами Ig та ITIM (TIGIT); ген активації лімфоцитів 3 (LAG3, CD223); клітинний рецептор 2 вірусу гепатиту А (HAVCR2, TIMD3, TIM3); галектин 9 (LGALS9); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR, CD158E1); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR2DL1); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 2 (KIR2DL2); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 3 (KIR2DL3); та імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR3DL1). У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з одним або більше агоністами або активаторами одного або більше білків або рецепторів Т-клітинних стимулюючих імунних контрольних точок. Ілюстративні білки або рецептори Т-клітинних стимулюючих імунних контрольних точок включають, без обмежень, CD27, CD70; CD40, CD40LG; індукційний Т-клітинний коstimулятор (ICOS, CD278); ліганд індукційного Т-клітинного коstimулятора (ICOSLG, B7H2); член 4 суперсімейства рецепторів TNF (TNFRSF4, OX40); член 4 суперсімейства TNF (TNFSF4, OX40L); TNFRSF9 (CD137), TNFSF9 (CD137L); TNFRSF18 (GITR), TNFSF18 (GITRL); CD80 (B7-1), CD28; молекулу клітинної адгезії-2 нектин (NECTIN2, CD112); CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4), молекулу клітинної адгезії рецептора поліовірусу (PVR) (PVR, CD155). Див., наприклад, Xu, et al., *J Exp Clin Cancer Res.* (2018) 37:110.

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з одним або більше блокаторами або інгібіторами одного або більше білків або рецепторів NK-клітинних інгібуючих імунних контрольних точок. Ілюстративні білки або рецептори NK-клітинних інгібуючих імунних контрольних точок включають, без обмежень, імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR, CD158E1); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR2DL1); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 2 (KIR2DL2); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, два домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 3 (KIR2DL3); імуноглобуліноподібний рецептор клітин-кілерів, три домени Ig і довгий цитоплазматичний хвіст 1 (KIR3DL1); лектинподібний рецептор клітин-кілерів C1 (KLRC1, NKG2A, CD159A); лектинподібний рецептор клітин-кілерів D1 (KLRD1, CD94). У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з одним або більше агоністами або активаторами одного або більше білків або рецепторів NK-клітинних стимулюючих імунних контрольних точок. Ілюстративні білки або рецептори NK-клітинних стимулюючих імунних контрольних точок включають, без обмежень, CD16, CD226 (DNAM-1); CD244 (2B4, SLAMF4); лектинподібний рецептор клітин-кілерів K1 (KLRK1, NKG2D, CD314); член 7 сімейства SLAM (SLAMF7); Див., наприклад, Davis, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:64-75; Fang, et al., *Semin Immunol.* (2017) 31:37-54; i Chiossone, et al., *Nat Rev Immunol.* (2018) 18(11):671-688.

У деяких варіантах здійснення, один або більше інгібіторів імунних контрольних точок включають білковий інгібітор (наприклад, антитіло, або його фрагмент, або міметик антитіла) PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) або CTLA4. У деяких варіантах здійснення, один або більше інгібіторів імунних контрольних точок включають малі органічні молекули інгібітора PD-L1 (CD274), PD-1 (PDCD1) або CTLA4. У деяких варіантах здійснення низькомолекулярний інгібітор CD274 або PDCD1 вибирають із групи, яка складається з GS-4224, GS-4416, INCB086550 та MAX10181. У деяких варіантах здійснення низькомолекулярний інгібітор CTLA4 містить BPI-002.

Приклади інгібіторів CTLA4, які можна вводити спільно, включають, без обмежень, іпілімумаб, тремелімумаб, BMS-986218, AGEN1181, AGEN1884 (заліфрелімаб), BMS-986249, MK-1308, REGN-4659, ADU-1604, CS-1002, BCD-145, APL-509, JS-007, BA-3071, ONC-392, AGEN-2041, JHL-1155, KN-044, CG-0161, ATOR-1144, PBI-5D3H5, BPI-002, а також поліспецифічні інгібітори FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4) та AK-104 (CTLA4/PD-1).

Приклади інгібіторів PD-L1 (CD274) або PD-1 (PDCD1), які можна вводити спільно, включають, без обмежень, пембролізумаб, ніволумаб, цеміплімаб, піділізумаб, AMP-224, MEDI0680 (AMP-514), спарталізумаб, атезолізумаб, авелумаб, дурвалумаб, BMS-936559, CK-301, PF-06801591, BGB-A317 (тислелізумаб), GLS-010 (WBP-3055), AK-103 (HX-008), AK-105, CS-1003, HLX-10, MGA-012, BI-754091, AGEN-2034, JS-001 (торипалімаб),

JNJ-63723283, генолімзумаб (CBT-501), LZM-009, BCD-100, LY-3300054, SHR-1201, SHR-1210 (камрелізумаб), Sym-021, ABBV-181 (будигалімаб), PD1-PIK, BAT-1306, (MSB0010718C), CX-072, CBT-502, TSR-042 (достарлімаб), MSB-2311, JTX-4014, BGB-A333, SHR-1316, CS-1001 (WBP-3155, KN-035, IBI-308 (синтилімаб), HLX-20, KL-A167, STI-A1014, STI-A1015 (IMC-001), BCD-135, FAZ-053, TQB-2450, MDX1105-01, GS-4224, GS-4416, INCB086550, MAX10181, а також поліспецифічні інгібітори FPT-155 (CTLA4/PD-L1/CD28), PF-06936308 (PD-1/CTLA4), MGD-013 (PD-1/LAG-3), FS-118 (LAG-3/PD-L1) MGD-019 (PD-1/CTLA4), KN-046 (PD-1/CTLA4), MEDI-5752 (CTLA4/PD-1), RO-7121661 (PD-1/TIM-3), XmAb-20717 (PD-1/CTLA4), AK-104 (CTLA4/PD-1), M7824 (домен PD-L1/TGFβ-EC), CA-170 (PD-L1/VISTA), CDX-527 (CD27/PD-L1), LY-3415244 (TIM3/PDL1) і INBRX-105 (4-1BB/PDL1).

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з антитілами до TIGIT, такими як BMS-986207, RG-6058, AGEN-1307.

Агоністи або активатори членів суперсімейства рецепторів TNF (TNFRSF)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з агоністом одного або більше членів суперсімейства рецепторів TNF (TNFRSF), наприклад агоністом одного або більше з TNFRSF1A (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7132), TNFRSF1B (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7133), TNFRSF4 (OX40, CD134; ідентифікатор гена у NCBI: 7293), TNFRSF5 (CD40; ідентифікатор гена у NCBI: 958), TNFRSF6 (FAS, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 355), TNFRSF7 (CD27, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 939), TNFRSF8 (CD30, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 943), TNFRSF9 (4-1BB, CD137, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 3604), TNFRSF10A (CD261, DR4, TRAILR1, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8797), TNFRSF10B (CD262, DR5, TRAILR2, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8795), TNFRSF10C (CD263, TRAILR3, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8794), TNFRSF10D (CD264, TRAILR4, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8793), TNFRSF11A (CD265, RANK, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8792), TNFRSF11B (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 4982), TNFRSF12A (CD266, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 51330), TNFRSF13B (CD267, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 23495), TNFRSF13C (CD268, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 115650), TNFRSF16 (NGFR, CD271, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 4804), TNFRSF17 (BCMA, CD269, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 608), TNFRSF18 (GITR, CD357, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8784), TNFRSF19 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 55504), TNFRSF21 (CD358, DR6, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 27242) і TNFRSF25 (DR3, ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 8718).

Приклади антитіл до TNFRSF4 (OX40), які можна вводити спільно, включають, без обмежень, MEDI6469, MEDI6383, MEDI0562 (таволіксизумаб), MOXR0916, PF-04518600, RG-7888, GSK-3174998, INCAGN1949, BMS-986178, GBR-8383, ABBV-368, а також ті, що описані в WO2016179517, WO2017096179, WO2017096182, WO2017096281 і WO2018089628.

Приклади антитіл до TNFRSF5 (CD40), які можна вводити спільно, включають, без обмежень, RG7876, SEA-CD40, APX-005M і ABBV-428.

У деяких варіантах здійснення разом вводять антитіло до TNFRSF7 (CD27) варлілумаб (CDX-1127).

Приклади антитіл до TNFRSF9 (4-1BB, CD137), які можна вводити спільно, включають, без обмежень, урелумаб, утомілумаб (PF-05082566), AGEN2373 і ADG-106.

Приклади антитіл до TNFRSF18 (GITR), які можна вводити спільно, включають, без обмежень, MEDI1873, FPA-154, INCAGN-1876, TRX-518, BMS-986156, MK-1248, GWN-323 та антитіла, описані в WO2017096179, WO2017096276, WO2017096189 і WO2018089628. У деяких варіантах здійснення разом вводять антитіло або його фрагмент, націлене разом на TNFRSF4 (OX40) і TNFRSF18 (GITR). Такі антитіла описані, наприклад, у WO2017096179 і WO2018089628.

Біспецифічні та триспецифічні рекрутери природніх клітин-кілерів (NK)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з біспецифічним активатором (BiKE), що приваблює NK-клітини, або триспецифічним активатором, що приваблює NK-клітини (TriKE) (наприклад, який не має Fc), або біспецифічним антитілом (наприклад, який не має Fc) проти NK-клітинного активуючого рецептора, наприклад CD16A, лектинових рецепторів C-типу (CD94/NKG2C, NKG2D, NKG2E/H і NKG2F), рецепторів природної цитотоксичності (NKp30, NKp44 і NKp46), лектин-подібним рецептором C-типу (NKp65, NKp80) клітин-кілерів, Fc-рецептора FcγR (який опосередковує антитілозалежну клітинну цитотоксичність), рецепторів сімейства SLAM (наприклад, 2B4, SLAMF6 і SLAMF7), імуноглобуліноподібних рецепторів клітин-кілерів (KIR) (KIR-2DS і KIR-3DS), DNAM-1 і CD137 (41BB). Біспецифічні молекули, що зв'язуються з CD16, відповідно можуть мати або не мати Fc. Ілюстраційні біспецифічні активатори, що приваблюють NK-клітини, які можна вводити спільно з цільовим CD16 і одним або більше ВІЛ-асоційованими антигенами, описаними в цьому документі. BiKE і TriKE описані, наприклад, у Felices, et al., Methods Mol Biol. (2016) 1441:333-346; Fang, et al., Semin Immunol. (2017) 31:37-54. Приклади триспецифічних активаторів (TriKE), що приваблюють NK-клітини, включають OXS-3550, HIV-TriKE та CD16-IL-15-B7H3 TriKE.

Інгібітори індолеаміні-пірол-2,3-діоксигенази (IDO1)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з інгібітором індолеаміні-2,3-діоксигенази 1 (IDO1; ідентифікатор гена у NCBI: 3620). Приклади інгібіторів IDO1 включають, без обмежень, BLV-0801, епакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, індоксимод, NKTR-218, вакцину на основі NLG-919, PF-06840003, похідні піранонафтохінону (SN-35837), ресміностат, SBLK-200802, BMS-986205 та shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Агоністи Toll-подібних рецепторів (TLR)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з агоністом Toll-подібного рецептора (TLR), наприклад агоністом TLR1 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7096), TLR2 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7097), TLR3 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI:

7098), TLR4 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7099), TLR5 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7100), TLR6 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 10333), TLR7 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 51284), TLR8 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 51311), TLR9 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 54106) та/або TLR10 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 81793). Приклади агоністів TLR7, які можна вводити спільно, включають, без обмежень, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (везатолімоб), аналог везатолімобу, LHC-165, TMX-101 (іміквімод), GSK-2245035, резиквімод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795 і сполуки, описані в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), і US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), WO2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) і US20130251673 (Novira Therapeutics). До агоністів TLR7/TLR8 відносяться НКТР-262, телратолімод і BDB-001. Агоністи TLR8 включають, без обмежень, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолімод, резиквімод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052 та сполуки, описані в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) і US20130251673 (Novira Therapeutics). Агоністи TLR9 включають, без обмежень, AST-008, кобітолімод, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, літенімоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолімод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолімоб (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсолімоб і PUL-042. Приклади агоністів TLR3 включають ринтатолімоб, полі-ICLC, RIBOXXON®, Aroxhim, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 і ND-1.1. Агоністи TLR4 включають G-100 і GSK-1795091.

Інгібітори або антагоністи CDK

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з інгібітором або антагоністом CDK. У деяких варіантах здійснення інгібітор або антагоніст CDK вибирають з групи, що містить VS2-370.

Агоністи STING, модулятори RIG-I і NOD2

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують зі стимулятором генів інтерферону (STING). У деяких варіантах здійснення агоніст або активатор рецептора STING вибирають із групи, яка складається з ADU-S100 (MIW-815), SB-11285, MK-1454, SR-8291, AdvCA0848, GSK-532, SYN-STING, MSA-1, SR-8291, агоніст STING (патентний ВІЛ), 5,6-диметилксантенон-4-оцтової кислоти (DMXAA), циклічного ГАМФ (цГАМФ) і циклічного ди-АМФ. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з модулятором RIG-I, таким як RGT-100, або модулятором NOD2, таким як SB-9200 і IR-103.

Інгібітори LAG-3 і TIM-3

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з антитілом до TIM-3, таким як TSR-022, LY-3321367, MBG-453, INCAGN-2390.

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі антитіла або антигензв'язувальні фрагменти комбінують з антитілом до LAG-3 (активація лімфоцитів), таким як релатлімаб (ONO-4482), LAG-525, MK-4280, REGN-3767, INCAGN2385.

Агоністи інтерлейкіну

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з агоністом інтерлейкіну, таким як агоністи IL-2, IL-7, IL-15, IL-10, IL-12; приклади агоністів IL-2, такі як пролейкін (альдеслейкін, IL-2); BC-IL (Cel-Sci), пегільований IL-2 (наприклад, NKTR-214); модифіковані варіанти IL-2 (наприклад, THOR-707), бемпегалдеслейкін, AIC-284, ALKS-4230, CUI-101, Neo-2/15; приклади агоністів IL-15, такі як ALT-803, NKTR-255, hetIL-15, злитий білок інтерлейкін-15/Fc, AM-0015, NIZ-985, SO-C101, синторин IL-15 (пегільований IL-15), P-22339 і злитий білок IL-15-PD-1 N-809. приклади IL-7 включають CYT-107.

Приклади додаткових варіантів імунної терапії, які можна комбінувати із засобом за цим розкриттям, включають інтерферон альфа; інтерферон альфа-2b; інтерферон альфа-n3; пегільований інтерферон альфа; інтерферон гамма; агоністи FLT3, такі як CDX-301 або GS-3583; гепон; нормферон, пегінтерферон альфа-2a, пегінтерферон альфа-2b, RPI-MN.

Інгібітори фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)

Приклади інгібіторів PI3K включають, але не обмежуються цим, іделалісіб, алпелісіб, бупарлісіб, оротат CAI, копанлісіб, дувелісіб, гедатолісіб, нератиніб, панулісіб, перифосин, піктилісіб, піларалісіб, пуквітнібу мезилат, ригосертиб, ригосертиб натрій, сонолісіб, тазелісіб, AMG-319, AZD-8186, BAY-1082439, CLR-1401, CLR-457, CUDC-907, DS-7423, EN-3342, GSK-2126458, GSK-2269577, GSK-2636771, INCB-040093, LY-3023414, MLN-1117, PQR-309, RG-7666, RP-6530, RV-1729, SAR-245409, SAR-260301, SF-1126, TGR-1202, UCB-5857, VS-5584, XL-765 і ZSTK-474.

Антагоністи альфа-4/бета-7

Приклади антагоністів інтегрину альфа-4/бета-7 включають, але не обмежуються цим, PTG-100, TRK-170, абрилумаб, етролізумаб, каротеграст метил і ведолізумаб.

Антитіла, націлені на ВІЛ

Приклади антитіл до ВІЛ, біспецифічних антитіл і "антитілоподібних" терапевтичних білків включають, але не обмежуються цим, DART®, DUOBODY®, BITE®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab, bNAbs (нейтралізуючі антитіла до ВІЛ-1 широкого спектра дії), TMB-360 і антитіла, націлені на gp120 або gp41 ВІЛ, молекули, що рекрутують антитіла, націлені на ВІЛ, моноклональні антитіла до CD63, антитіла до GB вірусу С, антитіла до GP120/CD4,

біспецифічні моноклональні антитіла до gp120, біспецифічні антитіла до CCR5, односторонні антитіла до Nef, антитіла до Rev, верблужі антитіла до CD18, верблужі антитіла до ICAM-1, DCVax-001, націлені на gp140 антитіла, терапевтичні антитіла до gp41 ВІЛ, рекомбінантні mAb людини (PGT-121), PGT121.414.LS, ібалізумаб, ібалізумаб (другого покоління), Immuglo, MB-66, клон 3 моноклонального антитіла людини, яке націлюється на KLIC (інфекція ВІЛ), GS-9721, BG-HIV, VRC-B1MAB091-00-AB.

Можуть бути використані різні bNAb. Приклади включають, але не обмежуються цим, антитіла, описані в патенті США № 8673307, 9493549, 9783594, WO2014/063059, WO2012/158948, WO2015/117008 і PCT/US2015/41272 і WO2017/096221, включно з антитілами 12A12, 12A21, NIH45-46, bANC131, 8ANC134, IB2530, INC9, 8ANC195, 8ANC196, 10-259, 10-303, 10-410, 10-847, 10-996, 10-1074, 10-1121, 10-1130, 10-1146, 10-1341, 10-1369 і 10-1074GM. Додаткові приклади включають антитіла, описані в Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., Science, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(I):225-44 (2013), наприклад, 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E81 (всі з яких зв'язують MPER gp41); PG9, PG16, CH01-04 (всі з яких зв'язують V1V2-глікан), 2G12 (який зв'язується з гліканом зовнішнього домену); b12, HJ16, CH103-106, VRC01-03, VRC-PG04, 04b, VRC-CH30-34, 3BNC62, 3BNC89, 3BNC91, 3BNC95, 3BNC104, 3BNC176 і 8ANC131 (всі з яких зв'язують CD4-зв'язувальний сайт).

Додаткові нейтралізуючі антитіла широкого спектра дії, які можна використовувати як другий терапевтичний засіб у комбінованій терапії, описані, наприклад, у патентах США № 8,673,307; 9,493,549; 9,783,594; і WO 2012/154312; WO2012/158948; WO 2013/086533; WO 2013/142324; WO2014/063059; WO 2014/089152, WO 2015/048462; WO 2015/103549; WO 2015/117008; WO2016/014484; WO 2016/154003; WO 2016/196975; WO 2016/149710; WO2017/096221; WO 2017/133639; WO 2017/133640, які повністю включені в цей документ за допомогою посилання для всіх цілей. Додаткові приклади включають антитіла, описані в Sajadi, et al., Cell. (2018) 173(7):1783-1795; Sajadi, et al., J Infect Dis. (2016) 213(1):156-64; Klein et al., Nature, 492(7427): 118-22 (2012), Horwitz et al., Proc Natl Acad Sci U S A, 110(41): 16538-43 (2013), Scheid, et al., Science, 333: 1633-1637 (2011), Scheid, et al., Nature, 458:636-640 (2009), Eroshkin et al, Nucleic Acids Res., 42 (Database issue):D1 133-9 (2014), Mascola et al., Immunol Rev., 254(I):225-44 (2013), наприклад 2F5, 4E10, M66.6, CAP206-CH12, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, DH511.11P, 7b2, 10-1074 та LN01 (усі з яких зв'язують MPER gp41).

Приклади додаткових антитіл включають, але не обмежуються цим, бавітуксимаб, UB-421, BF520.1, BiA-SG, CH01, CH59, C2F5, C4E10, C2F5+C2G12+C4E10, CAP256V2LS, 3BNC117, 3BNC117-LS, 3BNC60, DH270.1, DH270.6, D1D2, 10-1074-LS, Cl3hmAb, GS-9722 (еліповімаб), DH411-2, BG18, GS-9721, GS-9723, PGT145, PGT121, PGT-121.60, PGT-121.66, PGT122, PGT-123, PGT-124, PGT-125, PGT-126, PGT-151, PGT-130, PGT-133, PGT-134, PGT-135, PGT-128, PGT-136, PGT-137, PGT-138, PGT-139, MDX010 (інілііумаб), DH511, DH511-2, N6, N6LS, N49P6, N49P7, N49P7.1, N49P9, N49P11, N60P1.1, N60P25.1, N60P2.1, N60P31.1, N60P22, NIH 45-46, PGC14, PGG14, PGT-142, PGT-143, PGT-144, PGDM1400, PGDM12, PGDM21, PCDN-33A, 2Dm2m, 4Dm2m, 6Dm2m, PGDM1400, MDX010 (інілііумаб), VRC01, VRC-01-LS, A32, 7B2, 10E8, VRC-07-523, VRC07-523LS, VRC24, VRC41.01, 10E8VLS, 3810109, 10E8v4, IMC-B1L, iMabm36, eCD4-Ig, IOMA, CAP256-VRC26.25, DRVIA7, VRC-B1LMAB080-00-AB, VRC-B1LMAB060-00-AB, P2G12, VRC07, 354BG8, 354BG18, 354BG42, 354BG33, 354BG129, 354BG188, 354BG411, 354BG426, VRC29.03, CAP256, CAP256-VRC26.08, CAP256-VRC26.09, CAP256-VRC26.25, PCT64-24E і VRC38.01, PGT-151, CAP248-2B, 35O22, ACS202, VRC34 і VRC34.01, 10E8, 10E8v4, 10E8-5R-100cF, 4E10, DH511.11P, 2F5, 7b2 і LN01.

Приклади біспецифічних і триспецифічних антитіл до ВІЛ включають MGD014, B12BiTe, BiA-SG, TMB-біспецифічне антитіло, SAR-441236, VRC-01/PGDM-1400/10E8v4, 10E8.4/iMab, 10E8v4/PGT121-VRC01.

Приклади in vivo доставлених bNAb включають AAV8-VRC07; мПНК, що кодує антитіло до ВІЛ VRC01; і сконструйовані В-клітини, що кодуєть 3BNC117 (Hartweger et al, J. Exp. Med. 2019, 1301).

Фармакокінетичні підсилювачі

Приклади фармакокінетичних підсилювачів включають, але не обмежуються цим, кобіцистат і ритонавір.

Додаткові терапевтичні засоби

Приклади додаткових терапевтичних засобів включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в WO 2004/096286 (Gilead Sciences), WO 2006/015261 (Gilead Sciences), WO 2006/110157 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2013/006738 (Gilead Sciences), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2014/100323 (Gilead Sciences), US 2013/0165489 (університет штату Пенсільванія), US 2014/0221378 (Japan Tobacco), US 2014/0221380 (Japan Tobacco), WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/006792 (Pharma Resources), US 20140221356 (Gilead Sciences), US 20100143301 (Gilead Sciences) і WO 2013/091096 (Boehringer Ingelheim).

Вакцини проти ВІЛ

Приклади вакцин проти ВІЛ включають, але не обмежуються цим, пептидні вакцини, субодиночні вакцини на основі рекомбінантних білків, живі векторні вакцини, ДНК-вакцини, ДНК-вакцину MAG проти ВІЛ, пептидні вакцини на основі CD4, комбінації вакцин, вакцини на основі аденовірусних векторів (аденовірусний вектор, як-от Ad5, Ad26 або Ad35), аденовірус мавп (шимпанзе, горили, макаки-резуса, тобто rhAd), вакцини на основі аденоасоційованого вірусу, вакцини на основі аденовірусу шимпанзе (наприклад, ChAdOX1, ChAd68, ChAd3, ChAd63, ChAd83, ChAd155, ChAd157, Pan5, Pan6, Pan7, Pan9), вакцини на основі вірусів Коксаки, вакцини на основі ентеровірусів, вакцини на основі аденовірусу горил, вакцину на основі лентивірусного вектора, вакцини проти аренавірусу (наприклад, LCMV, Пічінде), вакцина на основі двосегментного або трисегментного аренавірусу, вакцину проти ВІЛ-1 на основі тримерів, вакцини на основі вірусу кору, вакцини на основі флавівірусних векторів, вакцина на основі вектора вірусу тютюнової мозаїки, вакцина на основі вірусу вітряної віспи, вакцини на основі вірусу парагрипу 3 (PIV3) людини, вакцини на основі поксвірусу (модифікований вірус вісповакцини Анкара (MVA), штами NYVAC, що походять з ортопоксвірусу та штами ALVAC (вірусу віспи канарок),

що походять з авіпоксвірусу); вакцина на основі вірусу віспи свійської птиці, вакцини на основі рабдовирусу, як-от VSV і марабавірусу; вакцина на основі рекомбінантного CMV людини (rhCMV), вакцини на основі альфавірусу, як-от вірус лісу Семлікі, вірус венесуельського кіньського енцефаліту та вірус Сіндбіс; (див. Lauer, Clinical and Vaccine Immunology, 2017, DOI: 10.1128/CVI.00298-16); сформульовані з ЛНЧ як терапевтичні вакцини на основі МРНК; сформульовані з ЛНЧ як вакцини на основі РНК, що самореплікується/самоампліфікується.

Приклади вакцин включають: вакцину AAVLP-HIV, вакцину проти CD40.Env-grp140, Ad4-EnvC150, ад'ювантну вакцину BG505 SOSIP.664 gp140, ад'ювантну вакцину BG505 SOSIP.GT1.1 gp140, вакцину проти ChAdOx1.tHIVconsrv1, потрібну вакцину проти CMV-MVA, ChAdOx1.HTI, вакцину проти БІЛ від Chimigen, ConM SOSIP.v7 gp140, rgr120 (AIDSVAX), ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144), вакцину на основі мономерного gp120 проти БІЛ-1 підтипу С, ліпосомальну субодиночинну вакцину MPER-656, Remune, ITV-1, Contre Vir, Ad5-ENVA-48, DCVax-001 (CDX-2401), Vacc-4x, Vacc-C5, VAC-3S, рекомбінантний аденовірус-5 з мультикладною ДНК (rAd5), вакцину на основі rAd5 проти gag-pol env A/B/C, Pennvax-G, Pennvax-GP, Pennvax-G/MVA-CMDR, вакцину HIV-TriMix-mRNA, HIV-LAMP-vax, Ad35, Ad35-GRIN, NAcGM3/VSSP ISA-51, полі-ICLC ад'ювантну вакцину, TatImmune, GTU-multiHIV (FIT-06), ChAdV63.HIVconsrv, gp140[delta]V2.TV1+MF-59, вакцину на основі rVSVIN проти gag БІЛ-1, SeV-EnvF, вакцину SeV-Gag, AT-20, DNK-4, ad35-Grin/ENV, TBC-M4, HIVAX, HIVAX-2, індукуюча N123-VRC-34.01 вакцина на основі епітопів БІЛ, NYVAC-HIV-PT1, NYVAC-HIV-PT4, DNA-HIV-PT123, rAAV1-PG9DP, GOVX-B11, GOVX-B21, GOVX-C55, TVI-HIV-1, Ad-4 (Ad4-env класи C+Ad4-mGag), Paxvax, EN41-UGR7C, EN41-FPA2, ENOB-HV-11, PreVaxTat, AE-H, MYM-V101, CombiHIVvac, ADVAX, MYM-V201, MVA-CMDR, MagaVax, DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505), MVATG-17401, ETV-01, CDX-1401, вакцину на основі ДНК і SeV-векторів, що експресують SCAVII, rAD26.MOS1.HIV-Env, вакцину Ad26.Mod.HIV, Ad26.Mod.HIV + вакцину на основі MVA та вірусу мозаїки + gp140, AGS-004, AVX-101, AVX-201, PEP-6409, SAV-001, ThV-01, TL-01, TUTI-16, VGX-3300, VIR-1111, IHV-001 і вакцини з вірусоподібними частинками, як-от псевдовіріонна вакцина, CombiVICHvac, гібридну вакцину LFn-p24 B/C, ДНК-вакцину на основі GTU, ДНК-вакцину проти gag/pol/nef/env БІЛ, вакцину проти TAT БІЛ, вакцину з кон'югованими поліпептидами, вакцини на основі дендритних клітин (як-от DermaVir), ДНК-вакцину на основі gag, GI-2010, вакцину проти gp41 БІЛ-1, вакцину проти БІЛ (ад'ювантом PIKA), вакцини на основі гібридних пептидів i-key/епітоп ГКГС класу II, ITV-2, ITV-3, ITV-4, LIPO-5, вакцину проти мультикладного Env, вакцину проти MVA, Pennvax-GP, вакцину на основі дефектного за pp71 вектора HCMV проти gag БІЛ, вакцину проти rgr160 БІЛ, вакцину RNaActive HIV, SCB-703, вакцину Tat Oyi, TBC-M4, UBI HIV gp120, Vacc-4x + ромідепсин, вакцину проти варіантного поліпептиду gp120, вакцину на основі rAd5 проти gag-pol env A/B/C, DNA.HTI та MVA.HTI, VRC-БІЛDNA016-00-VP+VRC-HIVADV014-00-VP, INO-6145, JNJ-9220, gp145 C.6980; вакцину на основі 60-меру eOD-GT8, PD-201401, ДНК-вакцину проти env (A, B, C, A/E)/gag (C), білкову вакцину gp120 (A, B, C, A/E), PDPHV-201401, Ad4-EnvCN54, вакцину проти Env EnvSeq-1 БІЛ-1 (з ад'ювантом GLA-SE), прайм-бустерну вакцину на основі плазмідної ДНК проти p24gag БІЛ, вакцину на основі антитіл до CD4, стимулюючих нейтралізуючі iglb12 БІЛ-1 антитіла VRC-01, вакцини на основі аренавірусних векторів (Vaxwave, TheraT), схему вакцинації проти БІЛ-1 MVA-BN, UBI HIV gp120, профілактичні вакцини на основі МРНК, VPI-211 та TBL-1203HI.

Протизаплідна (контрацептивна) комбінована терапія

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують із протизаплідною або контрацептивною схемою. Терапевтичні засоби, які застосовуються проти запліднення (для контрацепції), які можна комбінувати із засобом за цим винаходом, включають: ципротерону ацетат, дезогестрел, дієногест, дроспіренон, естрадіолу валерат, етинілестрадіол, етинодіол, етоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, лінестренол, медроксипрогестерону ацетат, местранол, міфепристон, мізопростол, номегестролу ацетат, норелгестромін, норетиндрон, норетинодрел, норгестимат, ормелоксифен, сегестерону ацетат, уліпристалу ацетат і будь-які їх комбінації.

У певному варіанті здійснення сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтичну сіль комбінують з одним, двома, трьома, чотирма додатковими терапевтичними засобами, вибраними з ATRIPLA® (ефавіренц, тенофовіру дизопроксили фумарат і емтрицитабін); COMPLERA® (EVIPLERA®; рилпівірин, тенофовіру дизопроксили фумарат і емтрицитабін); STRIBILD® (елвітегравір, кобіцистат, тенофовіру дизопроксили фумарат і емтрицитабін); TRUVADA® (тенофовіру дизопроксили фумарат і емтрицитабін; TDF+FTC); DESCOVY® (тенофовіру алафенамід і емтрицитабін); ODEFSEY® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін і рилпівірин); GENVOYA® (тенофовіру алафенамід, емтрицитабін, кобіцистат і елвітегравір); BIKTARVY (біктегравір + емтрицитабін + тенофовіру алафенамід), адефовір, адефовіру дипівоксилу; кобіцистату; емтрицитабін; тенофовіру; тенофовіру алафенамід і елвітегравір; тенофовіру алафенамід + елвітегравір (ректальна форма випуску, БІЛ-інфекція); тенофовіру дизопроксили; тенофовіру дизопроксили фумарат; тенофовіру алафенамід; тенофовіру алафенамід геміфумарату; TRIUMEQ® (долутегравір, абакавір і ламівудин); долутегравіру, абакавіру сульфату і ламівудину; ралтегравіру; пегільований ралтегравір; ралтегравіру і ламівудину; маравіроку; тенофовір + емтрицитабін + маравірок, енфувіртид; ALUVIA® (KALETRA®; лопінавір і ритонавір); COMBIVIR® (зидовудин і ламівудин; AZT+3TC); EPZICOM® (LIVEXA®; абакавіру сульфат і ламівудину; ABC+3TC); TRIZIVIR® (абакавіру сульфат, зидовудин і ламівудин; ABC+AZT+3TC); рилпівірин; рилпівірин гідрохлориду; атазанавіру сульфату і кобіцистату; атазанавіру і кобіцистату; дарунавіру і кобіцистату; атазанавіру; атазанавіру сульфату; долутегравіру; елвітегравіру; ритонавіру; атазанавіру сульфату і ритонавіру; дарунавіру; ламівудину; проластину; фосампренавіру; фосампренавіру кальцію, ефавіренцу; етравірину; нелфінавіру; нелфінавіру мезилату; інтерферону; диданозину; ставудину; індинавіру; індинавіру сульфату; тенофовіру і ламівудину; зидовудину; невірапіну; саквінавіру; саквінавіру мезилату; альдеслейкіну; зальцитабіну; типранавіру; ампренавіру; делавірдину; делавірдину мезилату; Radha-108 (рецептолу); ламівудин і тенофовіру дизопроксили фумарату; ефавіренцу, ламівудину і тенофовіру дизопроксили фумарату; фосфазиду; ламівудину, невірапіну і зидовудину; абакавіру; та абакавіру сульфату.

У деяких варіантах здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ. У ще одному певному варіанті здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та сполукою, яка інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують з нуклеозидним або нуклеотидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидним інгібітором зворотної транскриптази ВІЛ та фармакокінетичним підсилювачем. У деяких варіантах здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують щонайменше з одним інгібітором нуклеозиду зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітором інтегрази та фармакокінетичним підсилювачем. В іншому варіанті здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують з двома нуклеозидними або нуклеотидними інгібіторами зворотної транскриптази ВІЛ.

В іншому варіанті здійснення розкритий у цьому документі засіб або його фармацевтичну композицію комбінують з першим додатковим терапевтичним засобом, вибраним з долутегравіру, каботегравіру, іслатравіру, дарунавіру, біктегравіру, елсульфавірину, рилпівірину та ленакапавіру, і другим додатковим терапевтичним засобом, вибраним з емтрицитабіну та ламівудину.

У деяких варіантах здійснення засіб, описаний у цьому документі, або його фармацевтичну композицію комбінують з першим додатковим терапевтичним засобом (контрацептивом) вибраним із групи, яка складається з такого: ципротерону ацетат, дезогестрел, дієногест, дроспіренон, естрадіолу валерат, етинілістрадіол, етинодіол, етоногестрел, левомефолат, левоноргестрел, лінестренол, медроксипрогестерону ацетат, местранол, міфепристон, мізопростол, номегестролу ацетат, норелгестромін, норетиндрон, норетинодрел, норгестимат, ормелоксифен, сегестерону ацетат, уліпристалу ацетат і будь-які їх комбінації.

Генна терапія та клітинна терапія

У деяких варіантах здійснення розкритий у цьому документі засоби комбінують зі схемою генної або клітинної терапії. Генна терапія і клітинна терапія включають, без обмежень, генетичну модифікацію для сайленсингу гена; генетичні підходи безпосереднього знищення інфікованих клітин; інфузію імунних клітин, призначену для заміни більшої частини власної імунної системи пацієнта для посилення імунної відповіді на інфіковані клітини, або активації власної імунної системи пацієнта для знищення інфікованих клітин, або пошуку та знищення інфікованих клітин; генетичні підходи для модифікації клітинної активності для подальшої зміни ендогенної імунної відповіді проти інфекції. Приклади клітинної терапії включають LB-1903, ENOB-HV-01, GOVX-B01, HSPC, що гіперекспресують ALDH1 (LV-800, ВІЛ-інфекція), AGT103-T та терапію на основі клітин SupT1. Приклади терапії на основі дендритних клітин включають AGS-004. Засоби для редагування гена CCR5 включають SB-728T. Інгібітори гена CCR5 включають Cal-1 і лентивірусний вектор CCR5 shRNA/TRIM5alpha/TAR decoy, трансдукований аутологічними CD34-позитивними гемопоетичними клітинами-попередниками (ВІЛ-інфекція/ВІЛ-асоційована лімфома). У деяких варіантах здійснення CD4-позитивні Т-клітини, що експресують C34-CCR5/C34-CXCR4, вводять разом із однією або більше мультиспецифічними антигензв'язувальними молекулами. У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби застосовують спільно з терапією аутологічними Т-клітинами, трансдукованими AGT-103, або генною терапією AAV-eCD4-Ig.

Редактори генів

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з редактором генів, наприклад націленим на ВІЛ редактором генів. У деяких варіантах здійснення система редагування генома може бути вибрана з групи, яка складається з: комплексу CRISPR/Cas9, комплексу на основі цинк-пальцевої нуклеази, комплексу TALEN, комплексу на основі хомінг-ендонуклеаз і комплексу на основі мегануклеаз. Ілюстративна націлена на ВІЛ система CRISPR/Cas9 включає, без обмежень, EBT-101.

Терапія CAR-T-клітинами

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби можна вводити спільно з популяцією ефektorних імунних клітин, сконструйованих для експресії химерного антигенного рецептора (CAR), при цьому CAR містить домен зв'язування антигена ВІЛ. Антиген ВІЛ включає оболонковий білок ВІЛ або його частину, gp120 або його частину, сайт зв'язування CD4 на gp120, індукований CD4 сайт зв'язування на gp120, N-глікан на gp120, V2 gp120, мембранно-проксимальну область на gp41. Імунна ефektorна клітина являє собою Т-клітину або NK-клітину. У деяких варіантах здійснення Т-клітина являє собою CD4+ Т-клітину, CD8+ Т-клітину або їх комбінацію. Клітини можуть бути аутологічними або алогенними. Приклади CAR-T проти ВІЛ включають конвертовані CAR-T, VC-CAR-T, CMV-N6-CART, терапію CART-клітинами проти CD4, Т-клітини CD4 CAR+C34-CXCR4+CCR5 ZFN, антитіло проти CD4 MicAbody+CAR Т-клітинну терапію проти MicAbody (iNKG2D CAR, ВІЛ-інфекція), GP-120 CAR-T терапію, аутологічні гемопоетичні стовбурові клітини, генетично сконструйовані для експресії CD4-CAR і пептиду C46.

Терапія TCR-T-клітинами

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з популяцією TCR-T-клітин. TCR-T-клітини конструюють для націлювання на пептиди, які походять з ВІЛ, присутні на поверхні інфікованих вірусом клітин, наприклад ImmTAV.

Терапія В-клітинами

У деяких варіантах здійснення описані в цьому документі антитіла або антигензв'язувальні фрагменти комбінують з популяцією В-клітин, генетично модифікованих для експресії нейтралізуючих антитіл широкого спектра дії, як-от 3BNC117 (Hartweger et al, J. Exp. Med. 2019, 1301, Moffett et al., Sci. Immunol. 4, eaax0644 (2019) 17 May 2019).

Сполуку, описану в цьому документі (наприклад, будь-яку сполуку формули I, II, III, IV або V) можуть комбінувати з одним, двома, трьома або чотирма додатковими терапевтичними засобами в будь-якій кількості дозування сполуки формули I, II, III, IV або V (наприклад, від 1 мг до 500 мг сполуки).

В одному варіанті здійснення передбачено набір, який містить сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, одним або двома або від одного до трьох) додатковими терапевтичними засобами.

В одному варіанті здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби набору являють собою засіб проти ВІЛ, обирають з такого як: інгібітори протеази ВІЛ, нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітори інтегрази ВІЛ, інгібітори некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібітори проникнення ВІЛ, інгібітори дозрівання ВІЛ, імуномодулятори, імунотерапевтичні засоби, кон'югати антитіло-лікарський засіб, модифікатори генів, редактори генів (наприклад, CRISPR/Cas9, нуклеази з "цинковими пальцями", хомінг-нуклеази, синтетичні нуклеази, TALEN), клітинні терапії (наприклад, терапія на основі Т-клітин із химерним антигенним рецептором, CAR-T і сконструйовані Т-клітинні рецептори, TCR-T, аутологічні Т-клітини, сконструйовані В-клітини), сполуки, які націлюються на капсиду ВІЛ, засоби реверсування латентності, bNAb проти ВІЛ, імунні терапії, інгібітори фосфатидилінозит-3-кінази (PI3K), антитіла до ВІЛ, нейтралізуючі антитіла до ВІЛ із широким спектром дії, біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки, інгібітори матричного білка p17 ВІЛ, антагоністи IL-13, модулятори пептидил-проліл-цис-транс-ізомерази А, інгібітори протеїндисульфід-ізомерази, антагоністи рецептора комплементу C5a, інгібітори ДНК-метилтрансферази, модулятори гена vif ВІЛ, антагоністи димеризації Vif, інгібітори фактора вірусної інфекційності ВІЛ, інгібітори білка TAT, модулятори Nef ВІЛ, модулятори тирозинкінази Hck, інгібітори кінази 3 змішаного походження (MLK-3), інгібітори сплайсингу ВІЛ, інгібітори білка Rev, антагоністи інтегрину, інгібітори нуклеопротейнів, модулятори фактора сплайсингу, модулятори білка 1, що містить домен COMM, інгібітори рибонуклеази H ВІЛ, модулятори ретроцикліну, інгібітори CDK-9, інгібітори специфічного для дендритних клітин ICAM-3-захоплюючого неінтегрину 1, інгібітори білка GAG ВІЛ, інгібітори білка POL ВІЛ, модулятори фактора комплементу Н, інгібітори убіквітинлігази, інгібітори дезоксицитидин кінази, інгібітори циклінзалежної кінази, стимулятори пропротеїнкінвертази PC9, інгібітори АТФ-залежної РНК-гелікази DDX3X, інгібітори ініціюючого комплексу зворотної транскриптази, інгібітори G6PD і NADH-оксидази, фармакокінетичні підсилювачі, генна терапія проти ВІЛ, вакцини проти ВІЛ та їх комбінації.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби набору вибрані з комбінованих лікарських засобів від ВІЛ, інших лікарських засобів для лікування ВІЛ, інгібіторів протеази ВІЛ, інгібіторів зворотної транскриптази ВІЛ, інгібіторів інтегрази ВІЛ, інгібіторів некаталітичного сайту (або алостеричного) інтегрази ВІЛ, інгібіторів проникнення (злиття) ВІЛ, інгібіторів дозрівання ВІЛ, засобів реверсування латентності, інгібіторів капсиду, імунної терапії, інгібіторів PI3K, антитіл і біспецифічних антитіл до ВІЛ і "антитілоподібних" терапевтичних білків та їх комбінацій.

У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ. У ще одному певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ і сполуку, що інгібує протеазу ВІЛ. У додатковому варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ і нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ і фармакокінетичний підсилювач. У деяких варіантах здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, щонайменше один нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ, інгібітор інтегрази та фармакокінетичний підсилювач. В іншому варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і два нуклеозидні або нуклеотидні інгібітори зворотної транскриптази ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, нуклеозидний або нуклеотидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ та інгібітор капсиду ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ та інгібітор капсиду ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, та інгібітор капсиду ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль і один, два, три або чотири bNAb ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, одне, два, три або чотири bNAb ВІЛ та інгібітор капсиду ВІЛ. У певному варіанті здійснення набір містить сполуку, розкриту в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль, одне, два, три або чотири bNAb ВІЛ, інгібітор капсиду ВІЛ і нуклеозидний інгібітор зворотної транскриптази ВІЛ.

Терапія ВІЛ-інфекції тривалої дії

Приклади лікарських засобів, які розробляються як схеми тривалої дії, включають, але не обмежуються цим, каботегравір, рилпівірін, будь-яку інтегразу LA, VM-1500 LAI, маравірок (LAI), імплантат тенофовіру, імплантат іслатравіру, доравірін, ралтегравір і долутегравір пролонгованої дії.

Комбінована терапія ВГВ

У деяких варіантах здійснення передбачений спосіб лікування або попередження інфекції ВГВ, який включає введення людині терапевтично ефективної кількості композиції, описаної в цьому документі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, від одного або двох, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних засобів. В одному варіанті здійснення передбачений спосіб лікування інфекції ВГВ, який включає введення людині терапевтично ефективної кількості композиції, описаної в цьому документі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, від одного або двох, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних засобів.

У деяких варіантах здійснення в цьому описі передбачено спосіб лікування інфекції ВГВ, який включає введення суб'єкту, що потребує цього, терапевтично ефективної кількості композиції, описаної в цьому документі, у комбінації з терапевтично ефективною кількістю одного або більше (наприклад, одного, двох, трьох, чотирьох, від одного або двох, від одного до трьох або від одного до чотирьох) додаткових терапевтичних засобів, які є придатними для лікування інфекції ВГВ.

Сполуки, описані в цьому документі, можна використовувати або комбінувати з одним або більше з хіміотерапевтичного засобу, імуномодулятору, імунотерапевтичного засобу, терапевтичного антитіла, терапевтичної вакцини, біспецифічного антитіла та "антитілоподібного терапевтичного білка" (такого як DARPs®, Duobodies®, Bites®, XmAbs®, TandAbs®, похідні Fab), кон'югату антитіло-лікарський засіб (ADC), модифікаторів генів або редакторів генів (таких як CRISPR Cas9, нуклеази з цинковими пальцями, синтетичні нуклеази, TALEN), клітинних терапій, наприклад CAR-T (Т-клітини з химерним антигенним рецептором) і TCR-T (сконструйований Т-клітинний рецептор) або будь-якою їх комбінацією.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибрані з комбінованих лікарських засобів проти ВГВ, вакцин проти ВГВ, інгібіторів полімерази ВГВ, модуляторів капсиду ВГВ, агоністів TLR7, TLR8 та TLR9, цитокінів, інгібіторів імунних контрольних точок, лігандів FLT3, лігандів рецепторів альфа-інтерферону, інтерферону альфа, інтерферону лямбда, інгібіторів гіалуронідази, інгібіторів поверхневого антигена гепатиту В (HBsAg), інгібіторів білка Х ВГВ (HBx), інгібіторів циклофіліну, інгібіторів проникнення ВГВ, антисмислових олігонуклеотидів, коротких інтерферуючих РНК (кiРНК) і ДНК-спрямованої РНК-інтерференції (дсРНКi), модуляторів ендонуклеази, інгібіторів рибонуклеотидредуктази, інгібіторів антигена Е ВГВ (HBeAg), інгібіторів ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК), агоністів фарнезоїдного Х-рецептора, антитіл до ВГВ, біспецифічних антитіл, що рекрутують Т- і НК-клітини, химерних рецепторів Т-клітин, націлених на антигени або пептиди ВГВ, клітинної терапії CAR-T, агоністів тимозину, стимуляторів гена 1, що індукується ретиноїдною кислотою, стимуляторів NOD2, інгібіторів фосфатидилінозит-3-кінази (PI3K), інгібіторів шляху індоламіну-2,3-діоксигенази (IDO1), антитіл до OX40, антитіл до CD40, антитіл до CD160, редакторів генів ВГВ, інгібіторів PAPD5/PAPD7, інгібіторів ZCCHC14, інгібіторів тирозинкінази Брутона (BTK), епігенетичних регуляторів, індукторів третинних лімфоїдних агрегатів, антагоністів IAP/XIAP, полімерів нуклеїнових кислот (наприклад, NAP і STOP), модуляторів метаболізму або транспортування ліпідів, інгібіторів аргінази й інших лікарських засобів для лікування ВГВ, а також їх комбінацій.

У деяких варіантах здійснення додатковий терапевтичний засіб або засоби вибирають з адефовіру, ентекавіру, телбівудину, ламівудину та ленакапавіру, та їх комбінацій.

У деяких варіантах додатковий терапевтичний засіб або засоби вибирають з адефовіру, ентекавіру, телбівудину, ламівудину та ленакапавіру.

Комбіновані лікарські засоби проти ВГВ

Приклади комбінованих лікарських засобів проти ВІЛ включають, але не обмежуються цим, TRUVADA® (тенофовіру дизопроксилу фумарат і емтрицитабін); ABX-203, ламівудин і ПЕГ-ІФН-альфа; ABX-203 адефовір і ПЕГ-ІФН-альфа; та INO-1800 (INO-9112 і RG7944).

Інші лікарські засоби проти ВГВ

Приклади інших лікарських засобів для лікування ВГВ включають, але не обмежуються цим, альфа-гідрокситрополоні, амдоксовір, бета-гідроксицитозинові нуклеозиди, AL-034, CCC-0975, елвудитабін, езетиміб, циклоспорин А, гентіопікрин (гентіопікротид), JNJ-56136379, нітазоксанид, біринапант, NJK14047, NOV-205 (моліксан, BAM-205), оліготид, мівотилат, ферон, GST-HG-131, левамизол, Ка Шу Нін, алоферон, WS-007, Y-101 (Ti Fen Tai), rSIFN-co, PEG-IFN α m, KW-3, BP-Inter-014, олеанолову кислоту, HepB-nRNA, cTP-5 (rTP-5), HSK-II-2, HEISCO-106-1, HEISCO-106, Hepbarna, IBPB-006IA, Hepuyinfe, DasKloster 0014-01, ISA-204, Jiangantai (Ganxikang), MIV-210, OB-AI-004, PF-06, пікрозид, DasKloster-0039, гепулантай, IMB-2613, TCM-800B, відновлений глутатіон, RO-6864018, RG-7834, UB-551 і ZH-2N, і сполуки, описані в US20150210682, (Roche), US 2016/0122344 (Roche), WO2015173164, WO2016023877, US2015252057A (Roche), WO16128335A1 (Roche), WO16120186A1 (Roche), US2016237090A (Roche), WO16107833A1 (Roche), WO16107832A1 (Roche), US2016176899A (Roche), WO16102438A1 (Roche), WO16012470A1 (Roche), US2016220586A (Roche) та US2015031687A (Roche).

Вакцини проти ВГВ

Вакцини проти ВГВ включають як терапевтичні, так і профілактичні вакцини. Приклади профілактичних вакцин проти ВГВ включають, але не обмежуються цим, Вакселіс, Гексаксим, Геплісав, Москвірікс, вакцину Bio-Nep-B, D/T/P/HBV/M (LBVP-0101; LBVW-0101), вакцину DTwP-NepB-Hib-IPV, Геберпента L, DTwP-NepB-Hib, V-419, CVI-HBV-001, Тетрабхей, профілактичну вакцину проти гепатиту В (Advax Super D), Гепатрол-07, GSK-223192A, ENGERIX B®, рекомбінантну вакцину проти гепатиту В (внутрішньом'язова, Kangtai Biological Products), рекомбінантну вакцину проти гепатиту В (дріжджі *Hansenula polymorpha*, внутрішньом'язова, Hualan Biological Engineering), рекомбінантну вакцину проти поверхневого антигена вірусу гепатиту В, Біммуген, Еуфоравак, Еутравак, anix-DTaP-IPV-Nep B, HBAI-20, Інфанрікс-DTaP-IPV-Nep B-Hib, Пентабіо Ваксин DTP-HB-Hib, Комвак 4, Твінрікс, Еувакс-В, Тританрікс HB, Інфанрікс Нер В, Комвакс, вакцину DTP-Hib-HBV, вакцину DTP-HBV, Yi Tai, Гебербіовак HB, Тривак HB, ГерВакс, вакцину DTwP-Nep B-Hib, Білів, Гепавакс-Ген, СУПЕРВАКС, Комвак5, Шанвак-В, Гебсулін, Рекомбівакс HB, Revac B mcf, Revac B+, Фендрікс, DTwP-NepB-Hib, DNA-001, Shan5, Shan6, вакцину gHBsAG, п'ятикомпонентну вакцину HBI, LBVD, Інфанрікс Гекса та вакцину DTaP-rHB-Hib.

Приклади терапевтичних вакцин проти ВГВ включають, але не обмежуються цим, комплекс HBsAG-HBIG, ARB-1598, Bio-Nep-B, NASVAC, abi-HB (внутрішньовенна), ABX-203, Tetrahay, GX-110E, GS-4774, пептидну вакцину (епсилон-PA-44), Гепатрол-07, NASVAC (MASTERAP), IMP-321, BEVAC, Revac B mcf, Revac B+, MGN-1333, KW-2, CVI-HBV-002, AltraHepB, VGX-6200, FP-02, FP-02.2, TG-1050, NU-500, HBVax, im/TriGrid/антигенну вакцину, Мега-CD40L-ад'ювантну вакцину, HepB-v, RG7944 (INO-1800), терапевтичну вакцину на основі рекомбінантної вірусоподібної частинки (VLP) (інфекція ВГВ, VLP Biotech), AdTG-17909, AdTG-17910 AdTG-18202, ChronVac-B, TG-1050 і Lm HBV.

Інгібітори ДНК-полімерази ВГВ

Приклади інгібіторів ДНК-полімерази ВГВ включають, але не обмежуються цим, адефовір (HEPSERA®), емтрицитабін (EMTRIVA®), тенофовіру дизопроксилу фумарат (VIREAD®), тенофовіру алафенамід, тенофовір, тенофовіру дизопроксил, тенофовіру алафенаміду фумарат, тенофовіру алафенаміду геміфумарат, тенофовіру дипівоксил, тенофовіру дипівоксилу фумарат, тенофовіру октадецилоксиетиловий естер, CMX-157, бесифовір, ентекавір (BARACLUDE®), ентекавіру малеат, телбівудин (TYZEKA®), філоциловір, прадефовір, клевудин, рибавірин, ламівудин (EPIVIR-HBV®), фосфазид, фамцикловір, фузолін, метакавір, SNC-019754, FMCA, AGX-1009, AR-II-04-26, HIP-1302, тенофовіру дизопроксилу аспартат, тенофовіру дизопроксилу оротат і HS-10234.

Імуномодулятори

Приклади імуномодуляторів включають, але не обмежуються цим, ринтатолімод, імідолу гідрохлорид, інгарон, дермавір, плаквеніл (гідроксихлорохін), пролейкін, гідроксисечовину, мікофенолят мофетил (MPA) та його естерну похідну мікофеноляту мофетилу (MMF), JNJ-440, WF-10, AB-452, рибавірин, IL-12, INO-9112, полімер поліетиленіміну (PEI), Герон, VGV-1, MOR-22, CRV-431, JNJ-0535, TG-1050, ABI-H2158, BMS-936559, GS-9688, RO-7011785, RG-7854, AB-506, RO-6871765, AIC-649 та IR-103.

Модулятори Toll-подібних рецепторів (TLR)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з агоністом Toll-подібного рецептора (TLR), наприклад агоністом TLR1 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7096), TLR2 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7097), TLR3 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7098), TLR4 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7099), TLR5 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 7100), TLR6 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 10333), TLR7 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 51284), TLR8 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 51311), TLR9 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 54106) та/або TLR10 (ідентифікаційний номер гена в базі даних NCBI: 81793). Приклади агоністів TLR7, які можна вводити спільно, включають, без обмежень, AL-034, DSP-0509, GS-9620 (везатолімоб), аналог везатолімобу, LHC-165, TMX-101 (іміквімод), GSK-2245035, резиквімод, DSR-6434, DSP-3025, IMO-4200, MCT-465, MEDI-9197, 3M-051, SB-9922, 3M-052, Limtop, TMX-30X, TMX-202, RG-7863, RG-7854, RG-7795 і сполуки, описані в US20100143301 (Gilead Sciences), US20110098248 (Gilead Sciences), і US20090047249 (Gilead Sciences), US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) і US20130251673 (Novira Therapeutics). Подвійним агоністом TLR7/TLR8, який можна вводити спільно, є NKTR-262, телратолімод і BDB-001. Приклади агоністів TLR8, які можна вводити спільно, включають, без обмежень, E-6887, IMO-4200, IMO-8400, IMO-9200, MCT-465, MEDI-9197, мотолімод, резиквімод, GS-9688, VTX-1463, VTX-763, 3M-051, 3M-052 та сполуки, описані в US20140045849 (Janssen), US20140073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), US20140350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), US20080234251 (Array Biopharma), US20080306050 (Array Biopharma), US20100029585 (Ventirx Pharma), US20110092485 (Ventirx Pharma), US20110118235 (Ventirx Pharma), US20120082658 (Ventirx Pharma), US20120219615 (Ventirx Pharma), US20140066432 (Ventirx Pharma), US20140088085 (Ventirx Pharma), US20140275167 (Novira Therapeutics) і US20130251673 (Novira Therapeutics). Приклади агоністів TLR9, які можна вводити спільно, включають, без обмежень, AST-008, кобітолімод, CMP-001, IMO-2055, IMO-2125, S-540956, літенімоб, MGN-1601, BB-001, BB-006, IMO-3100, IMO-8400, IR-103, IMO-9200, агатолімод, DIMS-9054, DV-1079, DV-1179, AZD-1419, лефтолімоб (MGN-1703), CYT-003, CYT-003-QbG10, тилсотолімод і PUL-042. Приклади агоністів TLR3 включають ринтатолімод, полі-ICLC, RIBOXXON®, Ароххім, RIBOXXIM®, IPH-33, MCT-465, MCT-475 і ND-1.1. Приклади агоніста TLR4 включають G-100 і GSK-1795091, ліганди рецепторів альфа-інтерферону

Приклади лігандів рецепторів інтерферону-альфа включають, але не обмежуються цим, інтерферон альфа-2b (INTRON A®), пегільований інтерферон альфа-2a (PEGASYS®), ПЕГільований інтерферон альфа-1b, інтерферон альфа-1b (HAPGEN®), Veldona, Infradure, Роферон-А, YPEG-інтерферон альфа-2a (YPEG-rhIFNalpha-2a), P-1101, Альгерон, Альфарона, Інгарон (інтерферон гамма), rSIFN-co (рекомбінантний суперінтерферон), YPEG-інтерферон альфа-2b (YPEG-rhIFNalpha-2b), MOR-22, пегінтерферон альфа-2b (PEG-INTRON®), Біоферон, Новаферон, Інмутаг (Інферон), MULTIFERON®, інтерферон альфа-n1 (HUMOFERON®), інтерферон бета-1a (AVONEX®), Шаферон, інтерферон альфа-2b (Аххо), Альфаферон, інтерферон альфа-2b (BioGeneric Pharma), інтерферон-альфа 2 (CJ), Лаферон, VIPEG, БЛАУФЕРОН-А, БЛАУФЕРОН-В, Intermap Alpha, Реальдирон, Ланстіон, Пегаферон, PDferon-В, інтерферон альфа-2b (IFN, Laboratories Bioprofarma), альфаінтерферон-2b, Калферон, Пегнано, Феронсур, PegiНер, інтерферон альфа-2b (Zydus-Cadila), інтерферон альфа-2a, Optireg A, Realfa 2B, Реліферон, інтерферон альфа-2b (Амега), інтерферон альфа-2b (Virchow), ропегінтерферон альфа-2b, rHSA-IFN альфа-2a (злитий білок рекомбінантного людського сироваткового альбуміну й інтерферону альфа 2a), rHSA-IFN альфа 2b, рекомбінантний людський інтерферон альфа-(1b, 2a, 2b), пегінтерферон альфа-2b (Амега), пегінтерферон альфа-2a, Реаферон-ЕС, Проквіферон, Уніферон, Урифрон, інтерферон альфа-2b (Changchun Institute of Biological Products), Антерферон, Шанферон, Лейфферон, Shang Sheng Lei Tai, INTEFEN, СИНОГЕН, Fukangtai, Перстат, rHSA-IFN альфа-2b, SFR-9216 і Interapo (Interapa).

Інгібітори гіалуронідази

Приклади інгібіторів гіалуронідази включають, але не обмежуються цим, астродимер.

Інгібітори поверхневого антигена гепатиту В (HBsAg)

Приклади інгібіторів HBsAg включають, але не обмежуються цим, HBF-0259, PBHBV-001, PBHBV-2-15, PBHBV-2-1, REP-9AC, REP-9C, REP-9, REP-2139, REP-2139-Ca, REP-2165, REP-2055, REP-2163, REP-2165, REP-2053, REP-2031 і REP-006, а також REP-9AC'.

Приклади інгібіторів секреції HBsAg включають, але не обмежуються цим, BM601.

Інгібітори асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами білка 4 (CTLA4)

Приклади інгібіторів асоційованого з цитотоксичними Т-лімфоцитами білка 4 (CTLA4) включають, але не обмежуються цим, AGEN-2041, AGEN-1884, іпіліумаб, белатацепт, PSI-001, PRS-010, Probody mAb, тремеліумаб і JHL-1155.

Інгібітори циклофіліну

Приклади інгібіторів циклофіліну включають, але не обмежуються цим, CPI-431-32, EDP-494, OCB-030, SCY-635, NVP-015, NVP-018, NVP-019, STG-175 і сполуки, описані в US8513184 (Gilead Sciences), US20140030221 (Gilead Sciences), US20130344030 (Gilead Sciences) і US20130344029 (Gilead Sciences).

Інгібітори проникнення вірусу ВГВ

Приклади інгібіторів проникнення вірусу HBV включають, але не обмежуються цим, Мирклюдекс В.

Антисмислові олігонуклеотиди

Приклади антисенсових олігонуклеотидів, націлених на вірусну мРНК, включають, але не обмежуються цим, ISIS-HBVRx, IONIS-HBVRx, IONIS-GSK6-LRx, GSK-3389404 та RG-6004. Також відомі антисмислові олігонуклеотиди, націлені на фактори хазяїна, такі як PD-L1.

Короткі інтерферуючі РНК (кїРНК) і дсРНКі

Приклади кїРНК включають, але не обмежуються цим, TKM-HBV (TKM-НерВ), ALN-HBV, SR-008, НерВ-nRNA й ARC-520, ARC-521, ARB-1740, ARB-1467.

Приклади молекул ДНК-спрямованої РНК-інтерференції (дсРНКі) включають, але не обмежуються цим, BB-HB-331.

Модулятори ендонуклеази

Приклади інгібіторів нуклеаз включають, але не обмежуються цим, PGN-514.

Інгібітори рибонуклеотидредуктази

Приклади інгібіторів рибонуклеотидредуктази включають, але не обмежуються цим, Тримідокс.

Інгібітори антигена Е ВГВ

Приклади інгібіторів антигена Е ВГВ (HBeAg) включають, але не обмежуються цим, вогонін.

Інгібітори ковалентно замкнутої кільцевої ДНК (кзкДНК)

Приклади інгібіторів кзкДНК включають, але не обмежуються цим, BSBI-25, і CHR-101.

Агоніст фарнезоїдного Х-рецептора (FXR)

Приклад агоністів фарнезоїдного Х-рецептора включають, але не обмежуються цим, EYP-001, цилофексор, EDP-305, MET-409, Тропіфексор, AKN-083, RDX-023, BWD-100, LMB-763, INV-3, NTX-023-1, EP-024297 і GS-8670.

Антитіла до ВГВ

Приклади антитіл до ВГВ, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, включають, але не обмежуються цим, GC-1102, XTL-17, XTL-19, KN-003, IV гепабулін SN, терапія повністю людським моноклональним антитілом (інфекція, викликана вірусом гепатиту В, Humabs BioMed) і антитіла до HBsAg (малі, середні, великі).

Приклади антитіл до ВГВ, включно з моноклональними антитілами та поліклональними антитілами, включають, але не обмежуються цим, Zuteetra, Shang Sheng Gan Di, Uman Big (гіперімунний глобулін проти гепатиту В), Omri-Нер-В, Nabi-HB, Hepatect CP, HepaGam В, igantibe, Niuliva, CT-P24, імуноглобулін проти гепатиту В (внутрішньовенний, pH4, ВГВ-інфекція, Shanghai RAAS Blood Products) і Fovepta (BT-088).

Повністю людські моноклональні антитіла включають, але не обмежуються цим, HBC-34.

Антагоністи хемокінових рецепторів CCR2

Приклади антагоністів хемокіну CCR2 включають, але не обмежуються цим, пропагерманій.

Агоністи тимозину

Приклади агоністів тимозину включають, але не обмежуються цим, тимальфазин і рекомбінантний тимозин альфа-1 (GeneScience).

Цитокіни

Приклади цитокінів включають, але не обмежуються цим, інтерферон альфа, інтерферон лямбда, рекомбінантний IL-7, CYT-107, інтерлейкін-2 (IL-2, Immunex), рекомбінантний людський інтерлейкін-2 (Shenzhen Nertinus), IL-15, IL-21, IL-24, целмолейкін і CD4, CD8, або В-клітинні цитокіни, включаючи, але не обмежуючись ними, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15 та IL-21.

Модулятори нуклеопротейнів

Модуляторами нуклеопротейнів можуть бути інгібітори ядерного або капсидного білка ВГВ. Приклади модуляторів нуклеопротейнів включають, але не обмежуються цим, GS-4882, AB-423, AT-130, GLS4, NVR-1221, NVR-3778, AL-3778, BAY 41-4109, морфотіадин мезилат, ARB-168786, ARB-880, JNJ-379, RG-7907, HEC-72702, AB-506, ABI-H0731, JNJ-440, ABI-H2158 і DVR-23.

Приклади інгібіторів капсиду включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), US20140343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), US20130267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057(Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324, (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), WO2017198744 (Roche), US 20170334882 (Novira), US 20170334898 (Roche), WO2017202798 (Roche), WO2017214395 (Enanta), WO2018001944 (Roche), WO2018001952 (Roche), WO2018005881 (Novira), WO2018005883 (Novira), WO2018011100 (Roche), WO2018011160 (Roche), WO2018011162 (Roche), WO2018011163 (Roche), WO2018036941 (Roche), WO2018043747 (Kyoto Univ), US20180065929 (Janssen), WO2016168619 (університет штату Індіана), WO2016195982 (The Penn State

Foundation), WO2017001655 (Janssen), WO2017048950 (Assembly Biosciences), WO2017048954 (Assembly Biosciences), WO2017048962 (Assembly Biosciences), US20170121328 (Novira) і US20170121329 (Novira).

Приклади інгібіторів транскрипції включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в WO2017013046 (Roche), WO2017016960 (Roche), WO2017017042 (Roche), WO2017017043 (Roche), WO2017061466 (Toyota chemicals), WO2016177655 (Roche), WO2016161268 (Enanta), WO2017001853 (Redex Pharma), WO2017211791 (Roche), WO2017216685 (Novartis), WO2017216686 (Novartis), WO2018019297 (Ginkgo Pharma), WO2018022282 (Newave Pharma), US20180030053 (Novartis), WO2018045911 (Zhejiang Pharma).

Стимулятори гена 1, що індукується ретиноевою кислотою

Приклади стимуляторів гена 1, що індукується ретиноевою кислотою, включають, але не обмежуються цим, SB-9200, SB-40, SB-44, ORI-7246, ORI-9350, ORI-7537, ORI-9020, ORI-9198, ORI-7170 і RGT-100.

Стимулятори NOD2

Приклади стимуляторів NOD2 включають, але не обмежуються цим, SB-9200.

Інгібітори фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K)

Приклади інгібіторів PI3K включають, але не обмежуються цим, іделалісіб, ACP-319, AZD-8186, AZD-8835, бупарлісіб, CDZ-173, CLR-457, піктілісіб, нератиніб, ригосертиб, ригосертиб натрій, EN-3342, TGR-1202, алпелісіб, дувелісіб, IPI-549, UCB-5857, тазелісіб, XL-765, гедатолісіб, ME-401, VS-5584, копанлісіб, CAI оротат, перифосин, RG-7666, GSK-2636771, DS-7423, панулісіб, GSK-2269557, GSK-2126458, CUDC-907, PQR-309, INCB-40093, піларалісіб, BAY-1082439, піквітініб мезилат, SAR-245409, AMG-319, RP-6530, ZSTK-474, MLN-1117, SF-1126, RV-1729, сонолісіб, LY-3023414, SAR-260301, TAK-117, HMPL-689, теналісіб, воксталісіб і CLR-1401.

Інгібітори шляху індоламін-2,3-діоксигенази (IDO1)

У різних варіантах здійснення описані в цьому документі засоби комбінують з інгібітором індоламін-2,3-діоксигенази 1 (IDO1; ідентифікатор гена у NCBI: 3620). Приклади інгібіторів IDO1 включають, без обмежень, BLV-0801, епакадостат, F-001287, GBV-1012, GBV-1028, GDC-0919, індоксимод, NKTR-218, вакцину на основі NLG-919, PF-06840003, похідні піранонафтохінону (SN-35837), ресміностат, SBLK-200802, BMS-986205 та shIDO-ST, EOS-200271, KHK-2455, LY-3381916.

Рекомбінантний тимозин альфа-1

Приклади рекомбінантного тимозину альфа-1 включають, але не обмежуються цим, NL-004 і ПЕГільований тимозин альфа-1.

Інгібітори тирозинкінази Брутона (BTK)

Приклади інгібіторів BTK включають, але не обмежуються цим, ABBV-105, акалабрутиніб (ACP-196), ARQ-531, BMS-986142, дазатиніб, ібрутиніб, GDC-0853, PRN-1008, SNS-062, ONO-4059, BGB-3111, ML-319, MSC-2364447, RDX-022, X-022, AC-058, RG-7845, спебрутиніб, TAS-5315, TP-0158, TP-4207, HM-71224, KBP-7536, M-2951, TAK-020, AC-0025 і сполуки, описані в US20140330015 (Ono Pharmaceutical), US20130079327 (Ono Pharmaceutical) і US20130217880 (Ono Pharmaceutical).

Інгібітори KDM

Приклади інгібіторів KDM5 включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics) і US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel).

Приклади інгібіторів KDM1 включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в US9186337B2 (Oryzon Genomics), GSK-2879552 та RG-6016.

Агоністи STING

Приклади агоністів STING включають, але не обмежуються цим, SB-11285, AdVCA0848, STINGVAX і сполуки, описані в WO 2018065360 (Biolog Life Science Institute Forschungslabor und Biochemica-Vertrieb GmbH, Німеччина), WO 2018009466 (Aduro Biotech), WO 2017186711 (InvivoGen), WO 2017161349 (Immune Sensor), WO 2017106740 (Aduro Biotech), US 20170158724 (Glaxo Smithkline), WO 2017075477 (Aduro Biotech), US 20170044206 (Merck), WO 2014179760 (Університет Каліфорнії), WO2018098203 (Janssen), WO2018118665 (Merck), WO2018118664 (Merck), WO2018100558 (Takeda), WO2018067423 (Merck) і WO2018060323 (Boehringer).

Ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (NNRTI)

Приклади NNRTI включають, але не обмежуються цим, сполуки, описані в WO2018118826 (Merck), WO2018080903 (Merck), WO2018119013 (Merck), WO2017100108 (Idenix), WO2017027434 (Merck), WO2017007701 (Merck) і WO2008005555 (Gilead).

Інгібітори реплікації ВГВ

Приклади інгібіторів реплікації вірусу гепатиту В включають, але не обмежуються цим, ізотіафлудин, IQP-HBV, RM-5038 і Xingantie.

Інгібітори аргінази

Приклади інгібіторів аргінази включають, але не обмежуються цим, CB-1158, C-201 і резміностат.

Генна терапія та клітинна терапія

Генна терапія та клітинна терапія включають генетичну модифікацію для сайленсингу гена; генетичні підходи безпосереднього знищення інфікованих клітин; інфузію імунних клітин, призначену для заміни більшої частини власної імунної системи пацієнта для посилення імунної відповіді на інфіковані клітини, або активації власної імунної системи пацієнта для знищення інфікованих клітин, або пошуку та знищення інфікованих клітин; і генетичні підходи для модифікації клітинної активності для подальшої зміни ендогенної імунної відповіді проти інфекції.

Редактори генів

Система редагування геному включають, але не обмежуються цим, систему CRISPR/Cas9, систему цинк-пальцевих нуклеаз, систему TALEN, систему хомінг-ендонуклеаз і систему мегануклеаз; наприклад, видалення кзкДНК через цілеспрямоване розщеплення і зміну одного або більше вірусних генів гепатиту В (ВГВ). Зміна (наприклад, нокаут і/або нокдаун) генів PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P або SP стосується (1) зменшення або усунення експресії генів PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P або SP, (2) впливу на функцію перед'ядерної ділянки, ядра, Х-білка, довгого поверхневого білка, середнього поверхневого білка, білка S (також відомого як антиген HBs і HBsAg), білка полімерази та/або розщепленого білка гепатиту В (HBe, HBc, HBx, PreS1, PreS2, S, Pol і/або HBSP) або (3) зменшення або усунення внутрішньоклітинних, сироваткових і/або внутрішньопаренхімальних рівнів білків HBe, HBc, HBx, LHB, MHB, SHB, Pol і/або HBSP. Нокдаун одного або більше генів PreC, C, X, PreS1, PreS2, S, P і/або SP виконується шляхом націлювання на ген(-и) в кзкДНК ВГВ і/або в інтегрованій ДНК ВГВ.

Терапія CAR-T клітинами

Терапія CAR-T-клітинами включає популяцію імунних ефektorних клітин, сконструйованих для експресії химерного антигенного рецептора (CAR), де CAR включає домен, що зв'язує антиген ВГВ. Імунна ефektorна клітина являє собою Т-клітину або NK-клітину. У деяких варіантах здійснення Т-клітина являє собою CD4+ Т-клітину, CD8+ Т-клітину або їх комбінацію. Клітини можуть бути аутологічними або алогенними.

Терапія TCR-T клітинами

Терапія TCR-T-клітинами включає Т-клітини, які експресують ВГВ-специфічні рецептори Т-клітин. TCR-T-клітини сконструйовані для націлювання на пептиди, похідні ВГВ, презентовані на поверхні інфікованих вірусом клітин (наприклад, пептиди, презентовані на HLA/pMHC). У деяких варіантах здійснення Т-клітини експресують TCR, специфічний до поверхневого антигена ВГВ (HBsAg). Приклади TCR-T терапії, спрямованої на лікування ВГВ, включають, але не обмежуються цим, LTCR-H2-1.

В іншому певному варіанті здійснення сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з інгібітором ДНК-полімерази ВГВ, одним або двома додатковими терапевтичними засобами, вибраними з імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, інгібіторів секреції або збірки HBsAg, терапевтичних вакцин проти ВГВ, антитіл до ВГВ, включаючи антитіла до ВГВ, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, включаючи антитіла до HBsAg (малі, середні, великі), і біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (наприклад, DART®, DUOBODIES®, BITES®, XmAb®, TandAb®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібіторів циклофіліну, стимуляторів гена 1, індукованого ретиноевою кислотою, стимуляторів RIG-I-подібних рецепторів, інгібіторів PD-1, інгібіторів PD-L1, інгібіторів аргінази, інгібіторів PI3K, інгібіторів IDO і стимуляторів NOD2, а також з одним або двома додатковими терапевтичними засобами, вибраними з інгібіторів проникнення вірусу ВГВ, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до ВГВ, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, кіРНК, засобів для генної терапії на основі мікроРНК, мшРНК, інгібіторів KDM5 або модуляторів нуклеопротейнів (модулятори ядерного або капсидного білка ВГВ).

В іншому певному варіанті здійснення сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з інгібітором ДНК-полімерази ВГВ і принаймні другим додатковим терапевтичним засобом, вибраним з: імуномодуляторів, модуляторів TLR, інгібіторів HBsAg, терапевтичних вакцин проти ВГВ, антитіл проти ВГВ, включаючи антитіла проти ВГВ, націлені на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, включаючи антитіла до HBsAg (малі, середні, великі), біспецифічні антитіла та "антитілоподібні" терапевтичні білки (такі як DARTs®, DUOBODIES®, BITES®, XmAbs®, TandAbs®, похідні Fab або TCR-подібні антитіла), інгібітори циклофіліну, стимулятори гена 1, що індукує ретиноеву кислоту, стимулятори RIG-I-подібних рецепторів, інгібітори PD-1, інгібітори PD-L1, інгібітори аргінази, інгібітори PI3K, інгібітори IDO1 і стимулятори NOD2.

В іншому певному варіанті здійснення сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують з інгібітором ДНК-полімерази ВГВ і принаймні другим додатковим терапевтичним засобом, вибраним з: інгібіторів проникнення вірусу ВГВ, інгібіторів NTCP, інгібіторів HBx, інгібіторів кзкДНК, антитіл до ВГВ, націлених на поверхневі антигени вірусу гепатиту В, включаючи антитіла до HBsAg (малі, середні, великі), кіРНК, засобів для генної терапії на основі мікроРНК, мшРНК, інгібіторів KDM5 і модуляторів нуклеопротейнів (інгібітори ядерного або капсидного білка ВГВ).

В конкретному варіанті здійснення сполуку, описану в цьому документі, або її фармацевтично прийнятну сіль комбінують зі сполуками, такими як описані в публікації США № 2010/0143301 (Gilead Sciences), публікації США № 2011/0098248 (Gilead Sciences), публікації США № 2009/0047249 (Gilead Sciences), публікації США № 8722054 (Gilead Sciences), публікації США № 2014/0045849 (Janssen), публікації США № 2014/0073642 (Janssen), WO2014/056953 (Janssen), WO2014/076221 (Janssen), WO2014/128189 (Janssen), публікації США № 2014/0350031 (Janssen), WO2014/023813 (Janssen), публікації США № 2008/0234251 (Array Biopharma), публікації США № 2008/0306050 (Array Biopharma), публікації США № 2010/0029585 (Ventirx Pharma), публікації США № 2011/0092485 (Ventirx Pharma), US2011/0118235 (Ventirx Pharma), публікації США № 2012/0082658 (Ventirx Pharma), публікації США № 2012/0219615 (Ventirx Pharma), публікації США № 2014/0066432 (Ventirx Pharma), публікації США № 2014/0088085 (Ventirx Pharma), публікації США № 2014/0275167 (Novira Therapeutics), публікації США № 2013/0251673 (Novira Therapeutics), публікації США № 8513184 (Gilead Sciences), публікації США № 2014/0030221 (Gilead Sciences), публікації США № 2013/0344030 (Gilead Sciences), публікації США № 2013/0344029 (Gilead Sciences), US20140275167 (Novira Therapeutics), US20130251673 (Novira Therapeutics), публікації США № 2014/0343032 (Roche), WO2014037480 (Roche), публікації США № 2013/0267517 (Roche), WO2014131847 (Janssen), WO2014033176 (Janssen), WO2014033170 (Janssen), WO2014033167 (Janssen), WO2015/059212 (Janssen), WO2015118057 (Janssen), WO2015011281 (Janssen), WO2014184365 (Janssen), WO2014184350 (Janssen), WO2014161888 (Janssen), WO2013096744 (Novira), US20150225355 (Novira), US20140178337 (Novira), US20150315159 (Novira), US20150197533 (Novira), US20150274652 (Novira), US20150259324 (Novira), US20150132258 (Novira), US9181288 (Novira), WO2014184350 (Janssen), WO2013144129 (Roche), US20100015178 (Incyte), US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.), WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.), публікації США №. 2014/0330015 (Ono Pharmaceutical), публікації

США № 2013/0079327 (Ono Pharmaceutical), публікації США № 2013/0217880 (Ono pharmaceutical), WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals), US20140371195 (Epitherapeutics), US20140371214 (Epitherapeutics), US20160102096 (Epitherapeutics), US20140194469 (Quanticel), US20140171432, US20140213591 (Quanticel), US20160039808 (Quanticel), US20140275084 (Quanticel), WO2014164708 (Quanticel), US9186337B2 (Oryzon Genomics), а також інші лікарські засоби для лікування ВГВ і їх комбінації.

Введення

Способи введення

Сполука формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятна сіль (також згадувані в даному документі як активні інгредієнти) можуть вводити будь-яким способом, відповідно до стану, що потребує лікування. Придатні способи введення включають, але не обмежуються цим, пероральний, ректальний, назальний, місцевий (включно з трансбуккальним і під'язичним), трансдермальний, вагінальний і парентеральний (у тому числі підшкірний, внутрішньом'язовий, внутрішньовенний, внутрішньошкірний, інтратекальний та епідуральний) тощо. Слід розуміти, що прийнятний спосіб може змінюватися в залежності, наприклад, від стану реципієнта. У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки можуть бути дозовані парентерально. У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки можуть бути дозовані внутрішньовенно, підшкірно або внутрішньом'язово. У деяких варіантах здійснення розкриті сполуки є перорально біодоступними та можуть бути введені перорально.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятну сіль вводять за допомогою шприца, придатного для введення цієї сполуки. У деяких варіантах здійснення шприц є одноразовим. У деяких варіантах здійснення шприц використовується повторно. У деяких варіантах здійснення шприц попередньо заповнюють сполукою формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль вводять за допомогою автоінжектора, який містить шприц. У деяких варіантах здійснення шприц є одноразовим. У деяких варіантах здійснення шприц використовується повторно. У деяких варіантах здійснення шприц попередньо заповнюють сполукою формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятною сіллю.

Режим дозування

У деяких варіантах здійснення сполуку, таку як сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль вводять суб'єкту відповідно до ефективного режиму дозування протягом бажаного проміжку або тривалості часу, такої як принаймні приблизно раз на добу, принаймні приблизно раз на тиждень, принаймні приблизно раз на місяць, принаймні приблизно раз на 2 місяці, принаймні приблизно раз на 3 місяці, принаймні приблизно раз на 4 місяці, принаймні приблизно раз на 6 місяців або принаймні приблизно раз на 12 місяців або довше. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять щодня або за графіком з перервами. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять за щотижневим графіком. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять за щомісячним графіком. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять кожні два місяці. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять кожні три місяці. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять кожні чотири місяці. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять кожні п'ять місяців. У деяких варіантах здійснення сполуку вводять кожні 6 місяців.

У деяких варіантах здійснення сполуку, таку як сполука формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, підшкірно або внутрішньом'язово вводять суб'єкту принаймні приблизно раз на місяць. У деяких варіантах здійснення сполуку (наприклад, сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль) підшкірно або внутрішньом'язово вводять суб'єкту принаймні приблизно раз на 2 місяці, або принаймні приблизно раз на 3 місяці, або принаймні приблизно раз на 4 місяці, або принаймні приблизно раз на 6 місяців. У деяких варіантах здійснення сполуку (наприклад, сполуку формули I, II, III, IV, або V, або її фармацевтично прийнятну сіль) підшкірно вводять суб'єкту принаймні приблизно раз на місяць. У деяких варіантах здійснення сполуку (наприклад, сполуку формули I, II, III, IV, або V, або її фармацевтично прийнятну сіль) підшкірно вводять суб'єкту принаймні приблизно раз на 2 місяці. У деяких варіантах здійснення сполуку (наприклад, сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль) підшкірно вводять суб'єкту принаймні приблизно раз на 3 місяці.

У деяких варіантах здійснення дозування або частота дозування сполуки формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі, коригується протягом лікування на основі судження лікаря-куратора.

У деяких варіантах здійснення сполука, розкриті в цьому документі (наприклад, сполука формули I, II, III, IV або V), або її фармацевтично прийнятна сіль, може вводитися в кількості дозування, яке є ефективним. Наприклад, кількість дозування може становити від 1 мг до 1000 мг сполуки.

У деяких варіантах здійснення способи, розкриті в цьому документі, включають кероване подією введення суб'єкту сполуки I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі.

Як використовується в цьому документі, терміни "кероване подією" або "кероване подією введення" стосуються введення сполуки I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі (1) до події (наприклад, за 2 години, 1 добу, 2 доби, 5 днів або 7 або більше днів до події), яка може призвести до контакту індивідуума з ВІЛ (або може іншим чином збільшити ризик інфікування індивідуума ВІЛ); і/або (2) під час події (або більше ніж однієї повторюваної події), яка може призвести до контакту індивідуума з ВІЛ (або яка іншим чином може збільшити ризик інфікування індивідуума ВІЛ); і/або (3) після події (або після прикінцевої події в ряді повторюваних подій), яка може призвести до контакту індивідуума з ВІЛ (або яка іншим чином може збільшити ризик інфікування індивідуума ВІЛ). У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють перед контактом суб'єкта з ВІЛ. У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють після контакту суб'єкта з ВІЛ. У деяких варіантах здійснення кероване подією введення здійснюють перед контактом суб'єкта з ВІЛ і після контакту суб'єкта з ВІЛ.

У деяких варіантах здійснення сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль вводять перед контактом суб'єкта з ВІЛ.

Прикладом керованого подією режиму дозування є введення сполуки формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі, протягом від 24 до 2 годин до контакту з ВІЛ (наприклад, перша сексуальна активність зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним, включаючи статевий акт), з подальшим введенням сполуки формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі, кожні 24 години впродовж періоду контакту (наприклад, сексуальна активність зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним), з подальшим додатковим введенням сполуки формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі, після останнього контакту (наприклад, сексуальна активність зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним), і останнє введення сполуки формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятної солі, через 24 години після останнього контакту.

Додатковий приклад керованого подією режиму дозування, включає введення сполуки формули I, II, III, IV або V, або фармацевтично прийнятної її солі протягом 24 годин до контакту (ДКП) з ВІЛ (наприклад, статевої активності зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним), потім щоденне введення протягом періоду контакту (наприклад, статевої активності зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним, включаючи останній статевий акт), а потім останнє введення приблизно через 24 години після останнього контакту (ПКП) (що може бути збільшеною дозою, наприклад, подвійною дозою).

У деяких варіантах здійснення, наприклад, при введенні як ДКП, сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять за від 1 години до 10 днів, за від 1 години до 7 днів, за від 1 години до 5 днів, за від 1 години до 72 годин, за від 1 години до 48 годин, за від 1 години до 24 годин або за від 12 до 12 годин до події, яка може підвищувати ризик інфікування індивідуума ВІЛ (наприклад, до статевого акту або іншого контакту з вірусом ВІЛ). У деяких варіантах здійснення сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять протягом 10 днів, 7 днів, 5 днів, 72 годин, 60 годин, 48 годин, 24 годин, 12 годин, 9 годин, 6 годин, 4 годин, 3 годин, 2 годин або 1 години до події, яка може підвищувати ризик інфікування індивідуума ВІЛ (наприклад, до статевого акту або іншого контакту з вірусом ВІЛ). У деяких варіантах здійснення, коли сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять перед подією (наприклад, вводять перед подією), яка може підвищувати ризик інфікування індивідуума ВІЛ, її вводять щодня перед подією (наприклад, перед статевою активністю). У деяких варіантах, коли сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять перед подією, яка може підвищувати ризик інфікування індивідуума ВІЛ, її вводять від одного до трьох разів до цієї події.

У деяких варіантах здійснення, наприклад при введенні як частини керованої подією схеми ДКП, сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять під час контакту з ВІЛ-інфекцією. У деяких варіантах здійснення, де сполуку формули I, II, III, IV або V вводять перед контактом, сполуку формули I, II, III, IV або V, або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять щодня (наприклад, як одноразової дози) протягом часу контакту з ВІЛ (наприклад, протягом періоду статевої активності зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним). У деяких варіантах здійснення сполуку формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятну сіль, вводять щодня (наприклад, протягом 1-7 діб) після остаточного контакту з ВІЛ (наприклад, після періоду статевої активності зі статевим партнером, про якого відомо, що він є ВІЛ-позитивним). У деяких варіантах здійснення введення продовжують протягом 1 або 2 діб після остаточного контакту з ВІЛ.

Додаткові приклади ДКП та/або ПКП введення можна знайти, наприклад, у резюме клінічного дослідження "Антиретровірусна доконтактна профілактика ВІЛ-інфекції у чоловіків, які мають секс із чоловіками, на вимогу" (клінічне дослідження № NCT01473472); резюме клінічного дослідження "Профілактика ВІЛ-інфекції на острові Оль-де-Франс" (клінічне дослідження № NCT03113123), а також у Molina, et al. N. Engl. J. Med. 2015, 353:2237-2246, розкриття кожного з яких включено до цього документу шляхом посилання в повному обсязі.

У деяких варіантах здійснення способи зниження ризику інфікування ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 і/або ВІЛ-2) включають введення сполуки формули I, II, III, IV або V, або фармацевтично прийнятної її солі, у поєднанні з практиками безпечного сексу. У деяких варіантах здійснення способи зниження ризику інфікування ВІЛ (наприклад, ВІЛ-1 та/або ВІЛ-2) включають введення індивідууму, який піддається ризику інфікування ВІЛ. Приклади осіб, які мають високий ризик інфікування ВІЛ, включають, без обмежень, індивідуума, який має ризик інфікування ВІЛ статевим шляхом.

У деяких варіантах здійснення зниження ризику інфікування ВІЛ становить щонайменше приблизно 40 %, щонайменше приблизно 50 %, щонайменше приблизно 60 %, щонайменше приблизно 70 %, щонайменше приблизно 80 %, щонайменше приблизно 90 % або щонайменше приблизно 95 %. У деяких варіантах зниження ризику інфікування ВІЛ становить щонайменше приблизно 75 %. У деяких варіантах здійснення зниження ризику інфікування ВІЛ становить приблизно 80 %, приблизно 85 % або приблизно 90 %.

Лікарські форми

Лікарські форми, придатні для парентерального введення, включають, але не обмежуються цим, водні та неводні стерильні ін'єкційні розчини, які можуть містити антиоксиданти, буфери, бактеріостатичні засоби та розчинені речовини, що забезпечують ізотонічність розчину з кров'ю передбачуваного реципієнта; і водні та неводні стерильні суспензії, які можуть містити суспендувальні засоби та загусники. У деяких варіантах здійснення суспензія являє собою мікросуспензію. У конкретних варіантах здійснення суспензія являє собою наносуспензію.

У деяких варіантах здійснення препарати, придатні для парентерального введення (наприклад, внутрішньом'язового (ВМ) і підшкірного (ПШ) введення), включатимуть одну або більше допоміжних речовин. Допоміжні речовини мають бути сумісності з іншими інгредієнтами лікарської форми та фізіологічно нешкідливими для їхнього реципієнта. Приклади придатних допоміжних речовин добре відомі фахівцям у галузі парентеральної рецептури та можуть бути знайдені, наприклад, у Handbook of Pharmaceutical Excipients (eds. Rowe, Sheskey & Quinn), 6-е видання 2009 року.

У деяких варіантах здійснення активний інгредієнт (наприклад, сполука формули I, II, III, IV або V) присутній як вільна кислота.

У деяких варіантах здійснення фармацевтична композиція, розкрита в цьому документі, являє собою парентеральну лікарську форму. У певних варіантах здійснення лікарську форму вводять підшкірно суб'єкту. У певних варіантах здійснення лікарську форму вводять суб'єкту внутрішньом'язово.

Кількість активного інгредієнта, який можна комбінувати з неактивними інгредієнтами для отримання лікарської форми, може варіюватися в залежності від призначеного суб'єкту лікування і конкретного способу введення. Наприклад, у деяких варіантах здійснення лікарська форма для перорального введення людям може містити приблизно від 1 мг до 1000 мг активної речовини, сформульованої з відповідною і прийнятною кількістю речовини-носія (наприклад, неактивного інгредієнта або допоміжної речовини). У деяких варіантах здійснення речовина-носії варіюється від приблизно 5 % до приблизно 95 % від загальної маси композицій (маса:маса або мас:мас).

Треба розуміти, що крім інгредієнтів, зокрема згаданих вище, композиції за цим цими варіантами здійснення можуть включати інші засоби, традиційні в цій галузі, які мають відношення до типу композиції, яка розглядається, наприклад ті, що придатні для перорального введення, можуть містити смакоароматичні засоби.

Набори та промислові вироби

Набори, які містять сполуки за цим розкриттям, або енантіомер, або його фармацевтично прийнятну сольову форму, або фармацевтичну композицію, що містить будь-яке з перерахованого вище, також включені в це розкриття. В одному варіанті здійснення набір додатково включає інструкції щодо застосування. В одному аспекті набір включає сполуку за цим розкриттям або її фармацевтично прийнятну сольову форму, таутомер, стереоізомер, суміш стереоізомерів, проліки або дейтерований аналог, й етикетку та/або інструкції щодо застосування сполук у лікуванні показань, таких як захворювання або стани, описані в цьому документі. В одному варіанті здійснення передбачено набори, які містять сполуку за цим розкриттям, або її фармацевтично прийнятну сіль, у комбінації з одним або більше (наприклад, одним, двома, трьома, чотирма, одним або двома, або від одного до трьох, або від одного до чотирьох) додатковими терапевтичними засобами.

У цьому документі також пропонуються вироби, які включають сполуку за цим розкриттям або її фармацевтично прийнятну сольову форму, таутомер, стереоізомер, суміш стереоізомерів, проліки або дейтерований аналог у відповідному контейнері. Контейнер може бути флаконом, банкою, ампулою, попередньо заповненим шприцом, імплантом або пакетом для внутрішньовенного введення.

У деяких варіантах здійснення це розкриття стосується набору, що включає сполуку формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятну сіль. В одному варіанті здійснення набір може включати один, два, три або чотири додаткові терапевтичні засоби, як описано вище. Набір може додатково містити інструкцію із застосування, наприклад, для використання в інгібуванні інтегрази ВІЛ, наприклад для використання в лікуванні ВІЛ-інфекції або СНІДу, або як дослідницького інструменту. Інструкції з використання, як правило, є письмовими інструкціями, хоча електронні носії інформації (наприклад, магнітна дискета або оптичний диск), які містять інструкції, також є прийнятними.

У деяких варіантах здійснення, це розкриття також стосується фармацевтичного набору, що включає один або більше контейнерів, які містять сполуку формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятну сіль. Необов'язково може надаватися пов'язане з таким (-и) контейнером (-ами) повідомлення у формі, встановленій урядовим агентством, що регулює виробництво, застосування або продаж фармацевтичних препаратів, яке відображає затверджений дозвіл агентства щодо виробництва, застосування або продажу препаратів для введення людині. Кожен компонент (якщо їх більше одного) може бути упакований в окремі контейнери, або деякі компоненти можуть бути об'єднані в одному контейнері, якщо це дозволяє перехресна реактивність і термін придатності. Набори можуть знаходитися в одиничних лікарських формах, нерозфасованих упаковках (наприклад, багатодозові упаковки) або субодиничних дозах. Набори можуть також включати декілька одиничних доз сполук та інструкції із застосування і бути розфасовані в кількостях, достатніх для зберігання та використання в аптеках (наприклад, лікарняних аптеках і аптеках, що займаються виготовленням рецептурних сумішей).

У деяких варіантах здійснення розкриті в цьому документі об'єкти є промисловими виробами, які містять одиничну дозу сполуки формули I, II, III, IV або V або її фармацевтично прийнятної солі, у відповідній упаковці для використання в способах, описаних у цьому документі. Відповідна упаковка відома з рівня техніки і включає, наприклад, флакони, ємності, ампули, пляшки, банки, гнучку упаковку тощо. Промисловий виріб може бути додатково стерилізованим та/або герметизованим.

Скорочення

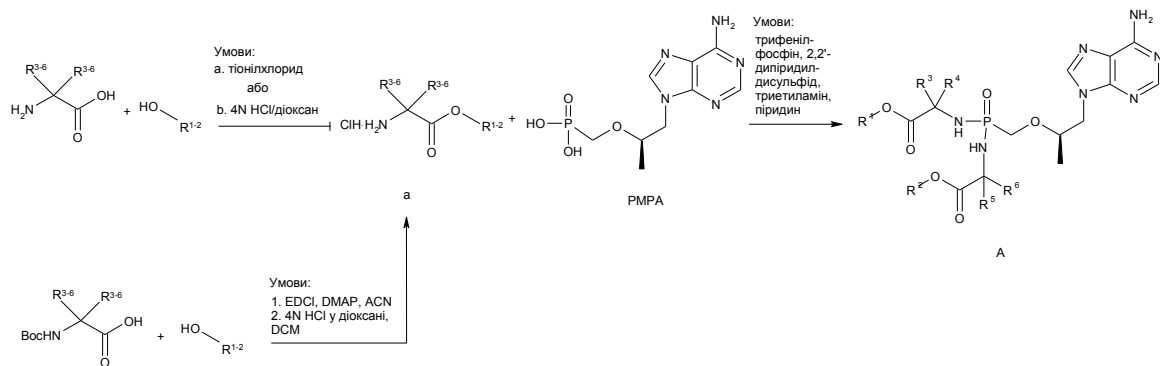
ACN	ацетонітрил
Альдритіол-2 або	2,2'-дипіридилдисульфід
Альдритіол™-2	
водн.	водний
BLQ	нижня межа кількісного визначення
Bn	бензил
Boc	трет-бутоксикарбоніл
CC ₅₀	50 % цитотоксична концентрація
д	дублет
DCM	дихлорметан
дд	дублет дублетів
DMAP	диметиламінопіридин
DMF	диметилформамід
DMSO	диметилсульфоксид
DP	дифосфат

ДТ	дублет триплетів
EC ₅₀	напівмаксимальна ефективна концентрація
EDCI	1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіїмід або N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіїмиду гідрохлорид
ELSD	випарний детектор розсіювання світла
EtOAc	етилацетат
ФБС	ембріона бичача сироватка
ГТД	генотип D
год.	година(-и)
ВГВ	вірус гепатиту В
Hex	гексан(-и)
ВІЛ	вірус імунодефіциту людини
ВЕРХ	високоефективна рідинна хроматографія
Гц	герц
J	константа взаємодії
PXMC	рідинна хроматографія/мас-спектрометрія
М	молярний
м	мультиплет
MeOH	метанол
мг	міліграм(-и)
МГц	мегагерц
хв	хвилина(-и)
мл	мілілітр(-и)
мм	міліметр(-и)
ммоль	мілімоль(-и)
MT-4 або MT4	лінія Т-клітин людини металотіонеїну 4
N	нормальний
NAP	полімер нуклеїнових кислот
NMP	N-метил-2-піролідон
ЯМР	ядерний магнітний резонанс
п	пентет
МКПК	мононуклеарна клітина периферичної крові
PBS	фосфатно-сольовий буферний розчин
ПЕГ	поліетиленгліколь
ПГЛ	первинні гепатоцити людини
РМРА	(R)-(((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфонова кислота або (R)-9-(2-фосфонометоксипропіл)аденін або тенофовір
преп.	препаративний
пір	піридин
к	квартет
RPMI	культуральне середовище, розроблене в онкологічному інституті Розуелла Парка
К. Т.	кімнатна температура
с	синглет
STOPS™	транспорт-інгібуючі олігонуклеотидні полімери S-антигена
т	триплет
тд	триплет з дублетів
TEA	триетиламін
TFV	тенофовір
TFV-DP	тенофовіру дифосфат
μ	мікрон
ТР	трифосфат
мкМ	мікромолярний
ZCCHC	білок цинкового пальця типу CCHC

Наступні приклади наведені з метою ілюстрації, а не обмеження.

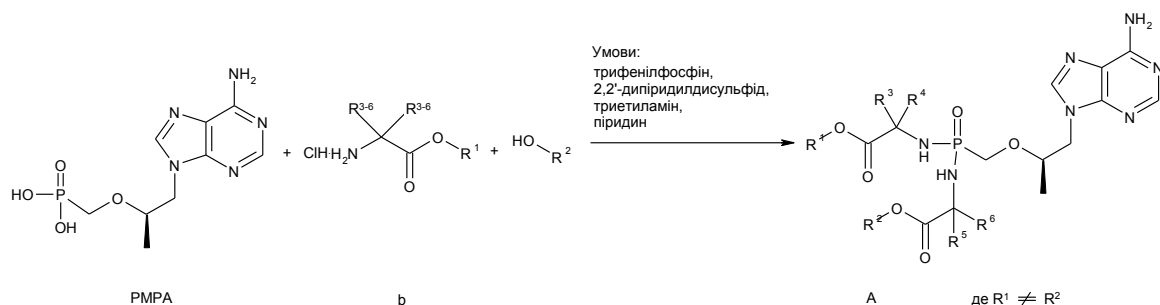
ПРИКЛАДИ

Загальна схема А



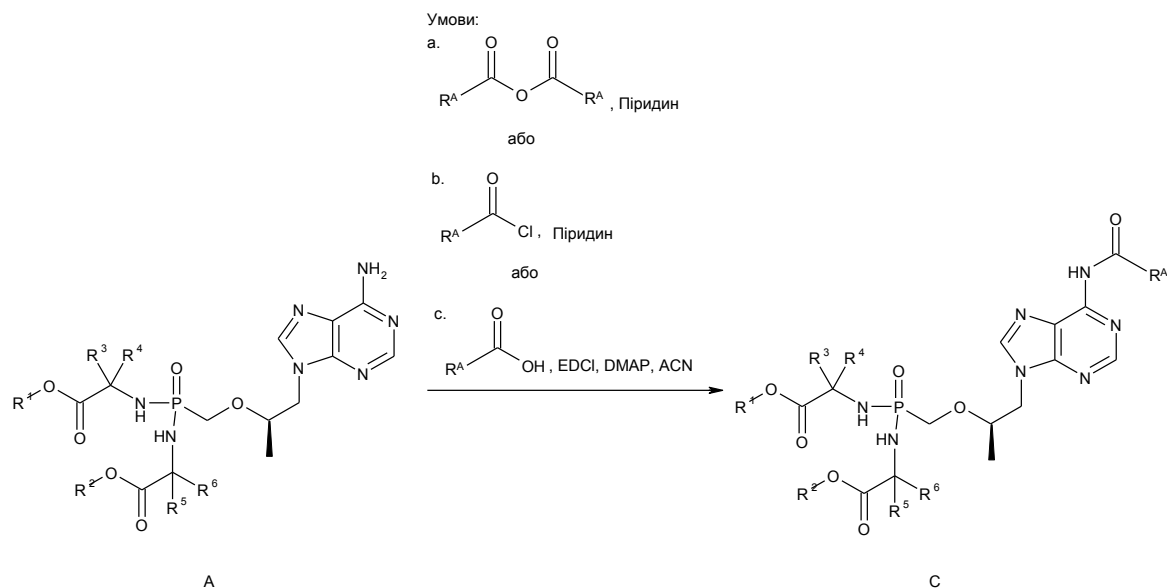
Сполуки формули А можуть отримувати у дво- або тристадійній послідовності з гемінально незаміщених амінокислот за загальною схемою А. Амінокислоти можуть перетворювати в проміжні аміноестерні сполуки формули а за допомогою реакції зі спиртами в присутності тіонілхлориду або 4N HCl у діоксані. Альтернативно, захищені амінокислоти можуть естерифікувати спиртами в присутності EDCI, DMAP і ACN. З отриманих N-захищених аміноестерів можуть знімати захист обробкою 4N HCl у діоксані та DCM з отриманням проміжних аміноестерів формули а. Проміжні продукти формули а можуть приєднувати до (R)-(((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфонової кислоти (PMPA) з використанням трифенілфосфіну, 2,2'-дипіридилдисульфиду, триетиламіну та піридину з отриманням сполук формули А.

Загальна схема В



Сполуки формули А, де R^1 і R^2 є різними, можуть отримувати в одну стадію з PMPA, проміжних продуктів формули b і спиртів, відмінних від тих, що використовувалися для отримання формули b ($R^1 \neq R^2$), відповідно до загальної схеми В. Це може бути зроблено шляхом комбінування PMPA, проміжних продуктів формули b і спирту з трифенілфосфіном, 2,2'-дипіридилдисульфідом, триетиламіном і піридином з отриманням сполук формули А, де R^1 і R^2 є різними.

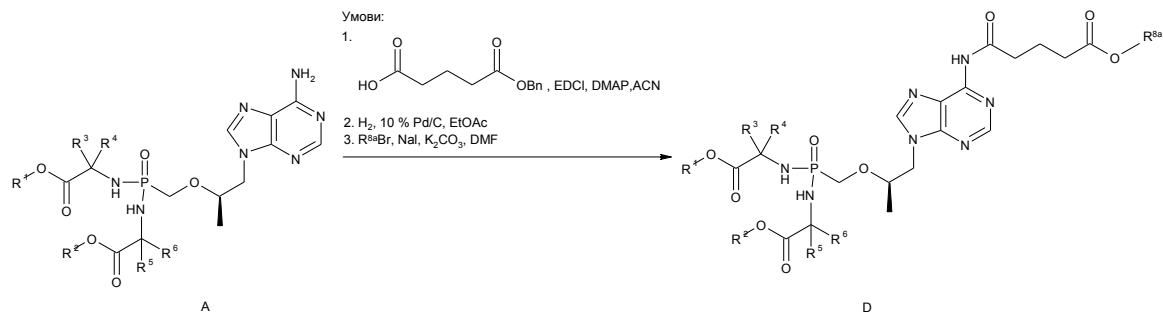
Загальна схема С



Сполуки формули С можуть отримувати в одну стадію із сполук формули А за загальною схемою С. Сполуки формули А можуть змішувати з ангідридами та піридином з утворенням сполук формули С. Альтернативно, сполуки формули А можуть змішувати з хлоридами кислот і піридином з отриманням сполук формули С.

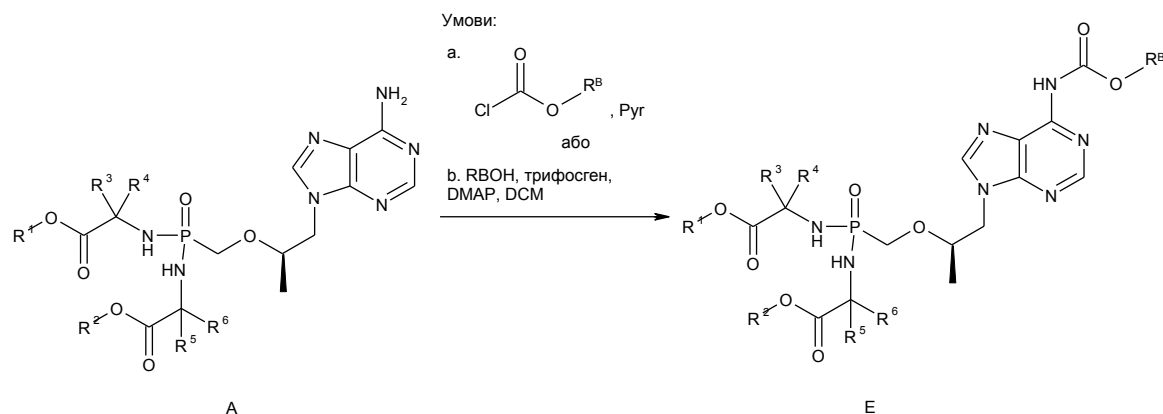
Альтернативно, сполуки формули А можуть змішувати з карбоновими кислотами, EDCI, DMAP і ACN з отриманням сполук формули С. R^A визначається R⁸, коли L¹ являє собою -C(O)-.

Загальна схема D



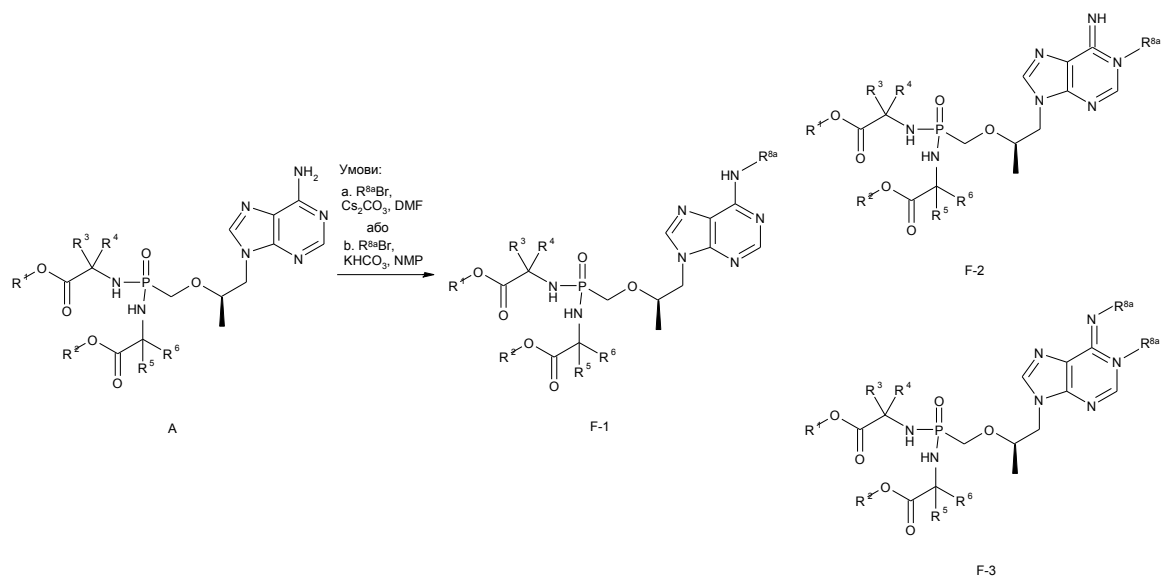
Сполуки формули D можуть отримувати в три стадії зі сполук формули А за загальною схемою D (на додаток до отримання в одну стадію за загальною схемою С з відповідним R^A). Сполуки формули А можуть змішувати з монобензиловим естером дикарбонової кислоти, EDCI, DMAP і ACN. Бензильну захисну групу отриманого продукту можуть видаляти шляхом змішування з 10 % Pd/C і EtOAc в атмосфері H₂. Карбонову кислоту отриманого продукту можуть алкілувати шляхом змішування з алкілгалогенідом, визначеним за R^{8a}, йодидом натрію, карбонатом калію та DMF з отриманням сполук формули D.

Загальна схема E



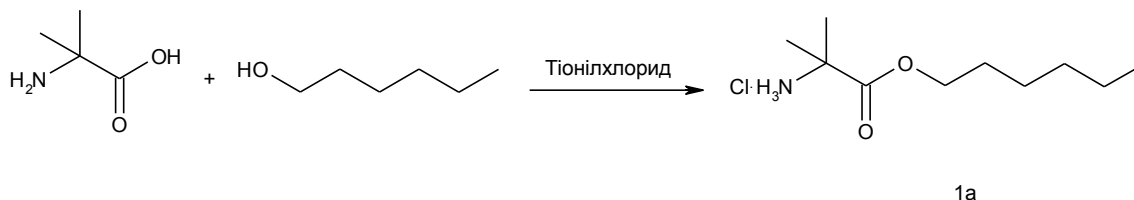
Сполуки формули E можуть отримувати в одну стадію зі сполук формули А за загальною схемою E. Сполуки формули А можуть змішувати з хлорформіатами та піридином з одержанням сполук формули E. Альтернативно, сполуки формули А можуть змішувати зі спиртами, трифосгеном, DMAP і DCM з одержанням сполук формули E. R^B визначається за R⁸, коли L¹ являє собою -C(O)O-.

Загальна схема F



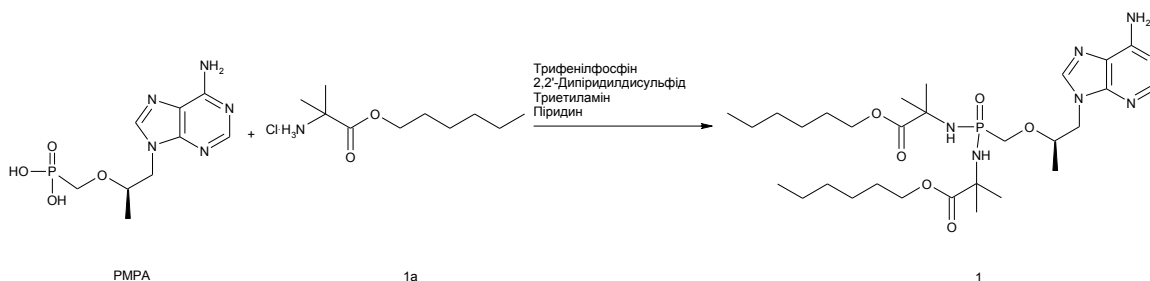
Сполуки формул F-1, F-2 та F-3 можуть отримувати в одну стадію зі сполук формули А за загальною схемою F. Сполуки формули А можуть змішувати з алкілгалогенідами, як визначено R^{8a}, карбонатом цезію і DMF з отриманням сполук формул F-1, F-2 та F-3. Альтернативно, сполуки формули А можуть змішувати з алкілгалогенідами, як визначено R^{8a}, бікарбонатом калію та NMP з отриманням сполук формул F-1, F-2 та F-3.

Приклад 1: Дигексил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (1)



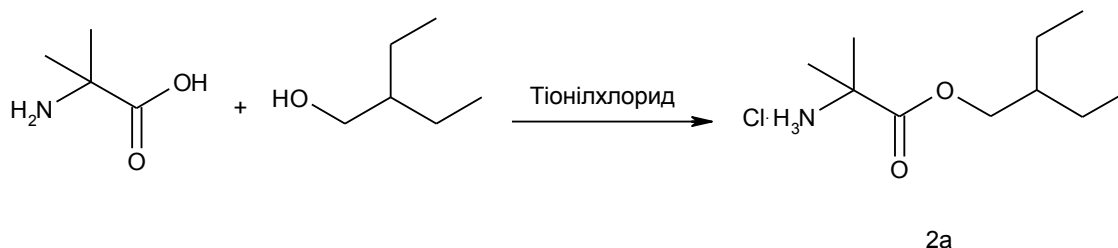
Синтез гексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (1a)

До суспензії 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (5 г, 48,5 ммоль) у 1-гексанолі (49,5 г, 485 ммоль) додавали тіонілхлорид (7,07 мл, 97 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 1a. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,27 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,77-1,67 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,46-1,33 (м, 6H), 0,99-0,89 (м, 3H).



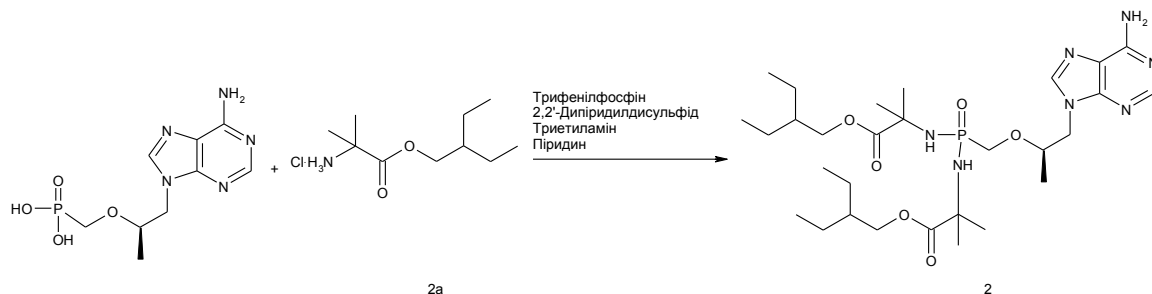
(R)-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфонова кислота (PMPA) (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 1a (234 мг, 1,04 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль) поєднували в піридині (2 мл) під аргон. Реакційну суміш протягом 16 год. нагрівали до 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Після видалення сушильного засобу отриманий розчин концентрували та наносили на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Розчин, що містив продукт, концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (1). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 4,33-4,14 (м, 4H), 4,11-3,91 (м, 5H), 3,63-3,48 (м, 2H), 1,61-1,51 (м, 4H), 1,40 1,46-1,35 (м, 12H), 1,33-1,19 (м, 12H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,84 (тд, J=6,9, 2,1 Гц, 6H), ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,41 (т, J=10,2 Гц). PXMC: MC m/z=626,36 [M+1], t_R=1,78 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,35 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 2: Біс(2-етилбутил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (2)



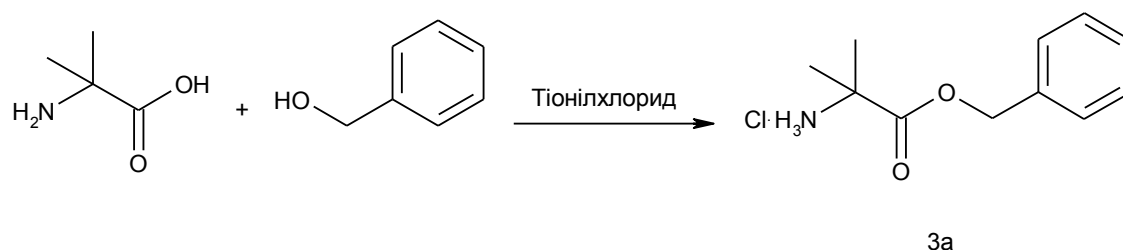
Синтез 2-етилбутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (2a)

До суспензії 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (20 г, 194 ммоль) у 2-етилбутан-1-олі (85,3 г, 835 ммоль) додавали тіонілхлорид (28,3 мл, 388 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 2a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,77 (с, 3H), 4,08 (д, J=5,5 Гц, 2H), 1,49 (с, 7H), 1,33 (п, J=7,3 Гц, 4H), 0,86 (т, J=7,5 Гц, 6H).



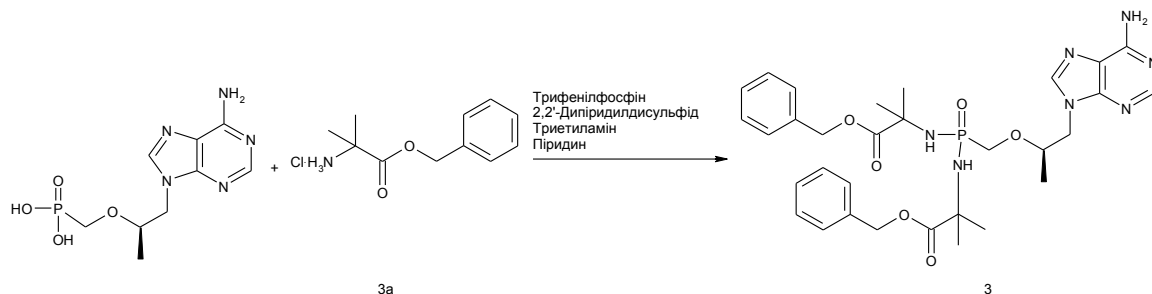
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 2a (195 мг, 0,87 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) і нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (307 мг, 1,39 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (2). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,31-4,12 (м, 4H), 4,05-3,89 (м, 5H), 3,66-3,47 (м, 2H), 1,54-1,22 (м, 22H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,83 (т, J=7,4, 3,3 Гц, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,43 (т, J=10,2 Гц). PXMC: MC m/z=626,38 [M+1], t_R=1,74 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,31 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 3: Дибензил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (3)



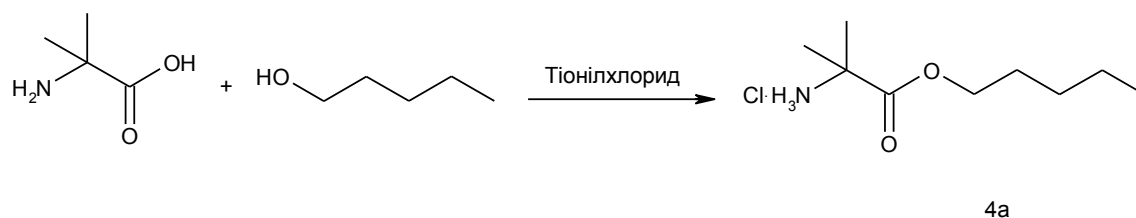
Синтез бензил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (3a)

До суспензії 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (2 г, 19,4 ммоль) у бензиловому спирті (10,4 г, 97,0 ммоль) додавали тіонілхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 3a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 3H), 7,46-7,33 (м, 5H), 5,26 (с, 2H), 1,49 (с, 6H).



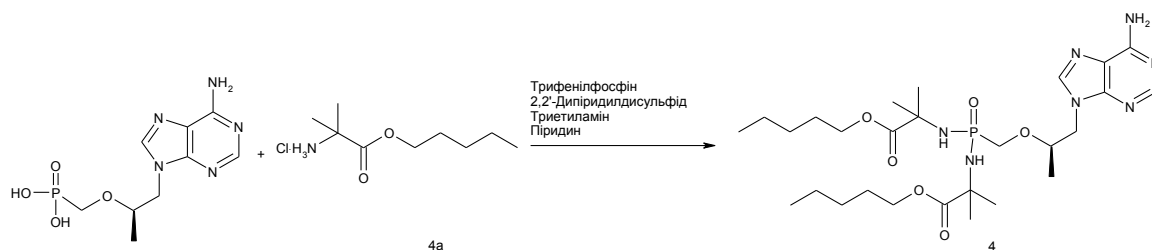
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 3а (239 мг, 1,04 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) і нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (3). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,13 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,39-7,28 (м, 10H), 7,22 (с, 2H), 5,17-5,03 (м, 4H), 4,28-4,06 (м, 4H), 3,91-3,83 (м, 1H), 3,63-3,45 (м, 2H), 1,39 1,44-1,34 (м, 12H), 1,00 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,71 (т, J=9,2 Гц). PXMC: MC m/z=638,13 [M+1], t_R=1,46 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UNPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=2,91 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 4: Дипентил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (4)



Синтез пентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (4а)

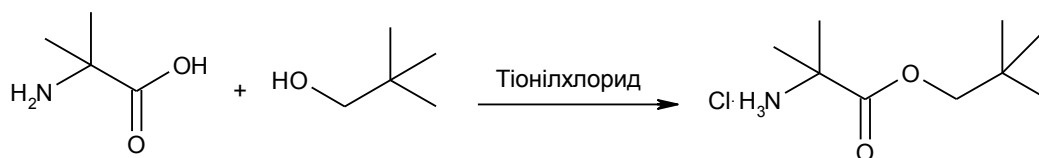
До суспензії 2-аміно-2-метилпропаної кислоти (2 г, 19,4 ммоль) у 1-пентанолі (8,55 г, 97,0 ммоль) додавали тіонілхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 4а. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H), 4,17 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,36-1,28 (м, 4H), 0,92-0,86 (м, 3H).



РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 4а (219 мг, 1,04 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) і нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали

EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (4). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,19 (с, 2H), 4,32-4,11 (м, 4H), 4,09-3,90 (м, 5H), 3,63-3,47 (м, 2H), 1,56 (к, J=6,7 Гц, 4H), 1,45-1,35 (м, 12H), 1,27 (п, J=3,6 Гц, 8H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,90-0,79 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,43 (т, J=10,1 Гц). РХМС: МС m/z=598,25 [M+1], t_R=1,61 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,11 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

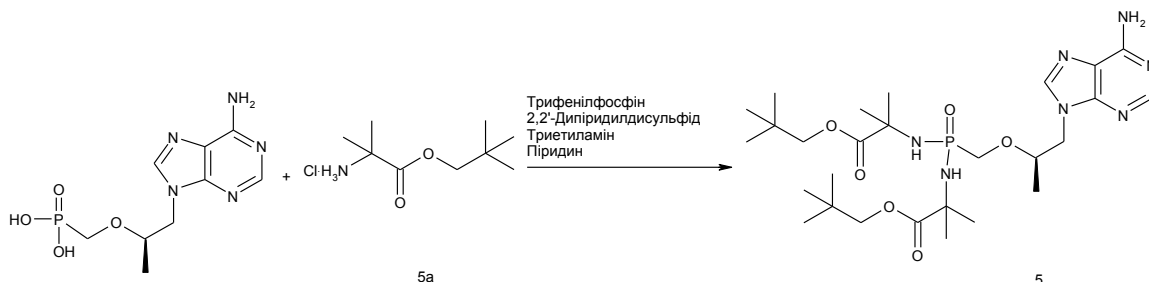
Приклад 5: Дипентил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (5)



5a

Синтез неопентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (5a)

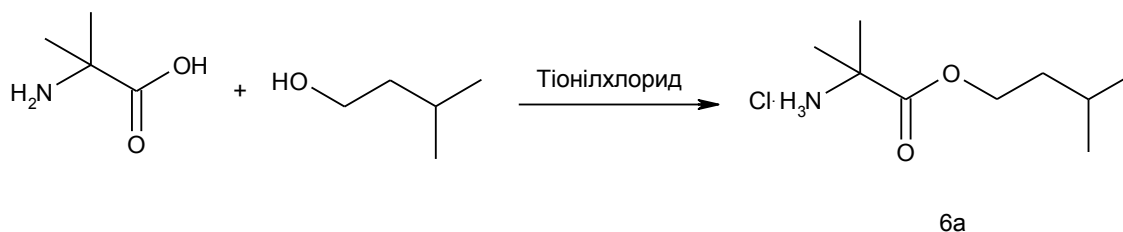
До суспензії 2-аміно-2-метил-пропанової кислоти (2 г, 19,4 ммоль) у 2,2-диметилпропан-1-олі (8,55 г, 97,0 ммоль) додавали тіонілхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 5a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 3H), 3,88 (с, 2H), 1,51 (с, 6H), 0,94 (с, 9H).



5

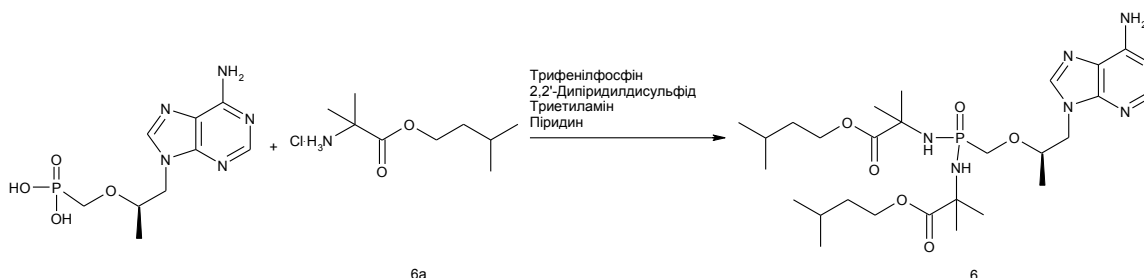
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 5a (219 мг, 1,04 ммоль) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) і нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (307 мг, 1,39 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (5). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,15 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,30-3,67 (м, 9H), 3,63-3,50 (м, 2H), 1,48-1,39 (м, 12H), 1,05 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,89 (д, J=5,1 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,52- 18,37 (м). РХМС: МС m/z=589,12 [M+1], t_R=1,57 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,06 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 6: Діізопентил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (6)



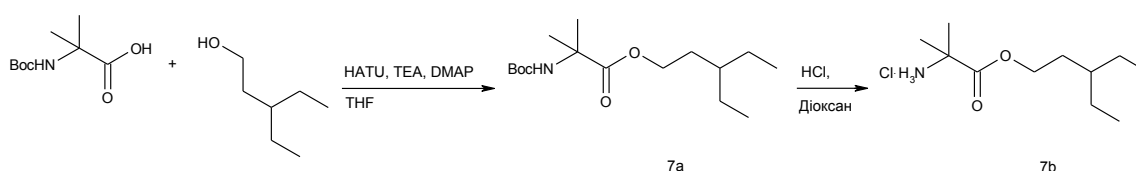
Синтез ізопентил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (6a)

До суспензії 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (2 г, 19,4 ммоль) в 3-метилбутан-1-олі (8,55 г, 97,0 ммоль) додавали тіонілхлорид (2,83 мл, 38,8 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітись до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл x2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 6a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,71-8,54 (м, 3H), 4,20 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,75-1,62 (м, 1H), 1,52 (к, J=6,7 Гц, 2H), 1,48 (с, 6H), 0,90 (д, J=6,6 Гц, 6H).



PMRA (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 6a (219 мг, 1,04 ммоль) суспендували у 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) до зазначеної в заголовку сполуки (6). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32-3,91 (м, 9H), 3,63-3,50 (м, 2H), 1,70-1,58 (м, 2H), 1,51-1,34 (м, 16H), 1,07 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,89-0,84 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,60- 18,39 (м). PXMS: MC m/z=598,10 [M+1], t_R=1,60 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,14 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

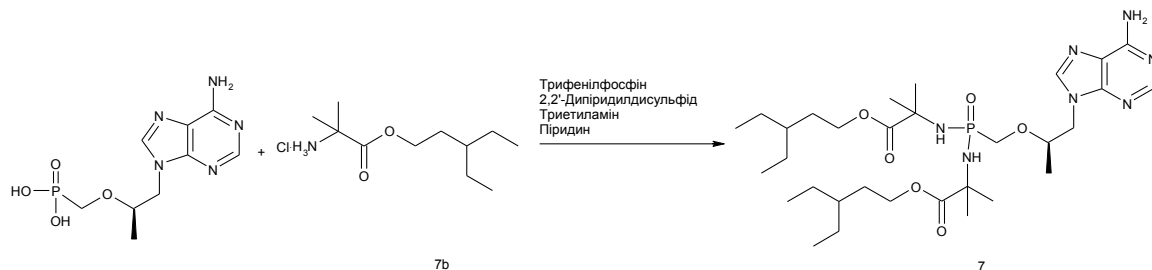
Приклад 7: Біс(3-етилпентил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (7)



Синтез 3-етилпентил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (7b)

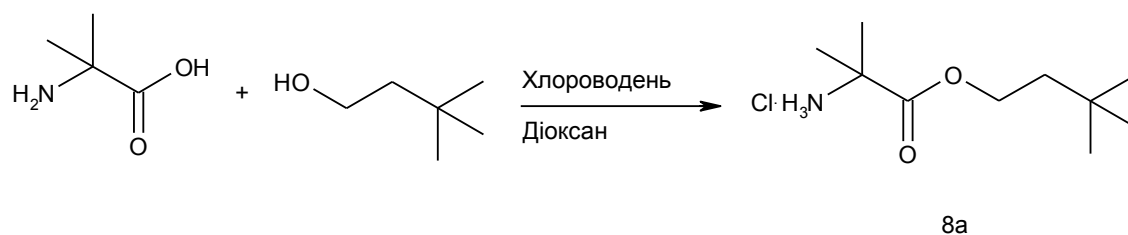
До розчину 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (2 г, 9,84 ммоль), 3-етилпентан-1-олу (1,37 г, 11,8 ммоль) і HATU (2,34 г, 9,84 ммоль) у DCM (50 мл) додавали TEA (5,37 мл, 39,4 ммоль), а потім DMAP (60 мг, 0,49 ммоль). Через 3 год. реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали насиченим розчином карбонату натрію (50), водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Проміжний продукт 7a очищали хроматографією на силікагелі (0-50 % EtOAc у Hex). Проміжний продукт 7a розчиняли в 4N HCl у діоксані (48,5 мл, 194 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (цей процес повторювали двічі).

Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 7b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 3H), 4,20 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,61-1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 5H), 1,35-1,26 (м, 6H), 0,87-0,81 (м, 6H).



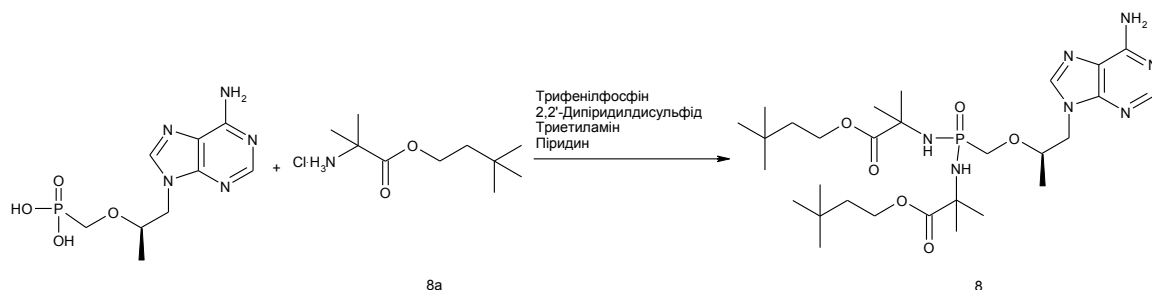
PMРA (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 7b (335 мг, 1,41 ммоль) суспендували в 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 % 100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (7). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32-3,90 (м, 9H), 3,63-3,48 (м, 2H), 1,55-1,48 (м, 4H), 1,46-1,35 (м, 12H), 1,29-1,22 (м, 10H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,83-0,77 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,44 (т, J=9,6 Гц). РХМС: МС m/z=654,17 [M+1], t_R=1,92 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,50 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 8: Біс(3,3-диметилбутил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (8)



Синтез 3,3-диметилбутил 2-аміно-2-метил-пропаноат гідрохлориду (8a)

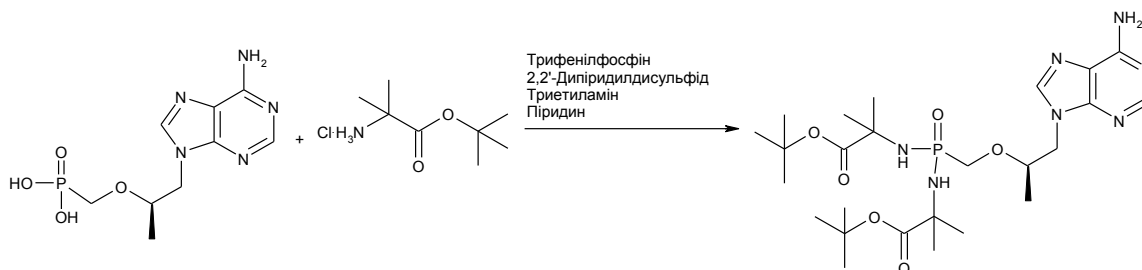
Розчиняли 2-аміно-2-метил-пропанову кислоту (2 г, 19,4 ммоль) і 3,3-диметилбутан-1-ол (9,91 г, 97,0 ммоль) у 4N HCl у діоксані (19,4 мл, 77,6 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш протягом 16 год. нагрівали до 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 8a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,47 (с, 3H), 4,23 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,56 (т, J=7,1 Гц, 2H), 1,46 (с, 6H), 0,93 (с, 9H).



PMРA (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 8a (315 мг, 1,41 ммоль) суспендували в 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16

год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (8). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32-3,90 (м, 9H), 3,65-3,48 (м, 2H), 1,49 (к, J=7,2 Гц, 4H), 1,45-1,34 (м, 12H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,89 (д, J=3,7 Гц, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,47 (т, J=9,6 Гц). РХМС: МС m/z=626,21 [M+1], t_R=1,73 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,25 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

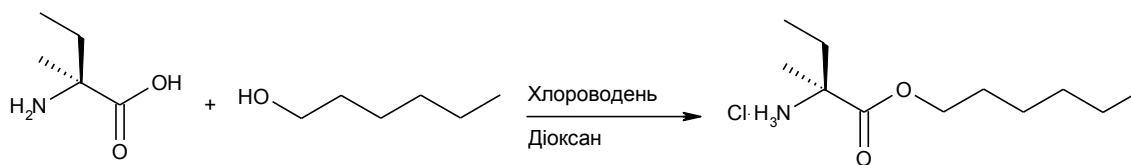
Приклад 9: Ди-трет-бутил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (9)



9

РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) і гідрохлорид трет-бутил 2-аміно-2-метилпропаноату (204 мг, 1,04 ммоль) суспендували в 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (9). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,29 (дд, J=14,3, 3,8 Гц, 1H), 4,18 (дд, J=14,4, 6,0 Гц, 1H), 4,12 (д, J=10,6 Гц, 1H), 4,02 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,98-3,92 (м, 1H), 1,45-1,30 (м, 30H), 1,07 (д, J=6,3 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,60-18,39 (м). РХМС: МС m/z=570,27 [M+1], t_R=1,46 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=2,86 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 10: Дигексил 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(2S,2'S)-біс(2-метилбутаноат) (10)



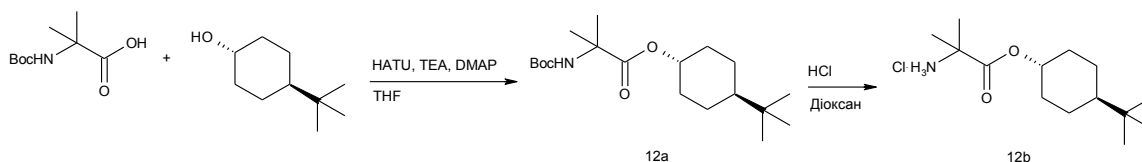
10a

Синтез гексил (2S)-2-аміно-2-метил-бутаноат гідрохлориду (10a)

Розчиняли (2S)-2-аміно-2-метил-бутанову кислоту (1 г, 8,6 ммоль) і 1-гексанол (4,36 г, 42,7 ммоль) у 4N HCl у діоксані (5,58 мл, 22,3 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш протягом 16 год. нагрівали до 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 10a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 4,02 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,64-1,43 (м, 4H), 1,35-1,24 (м, 6H), 1,17 (с, 3H), 0,90-0,84 (м, 3H), 0,78 (т, J=7,5 Гц, 3H).

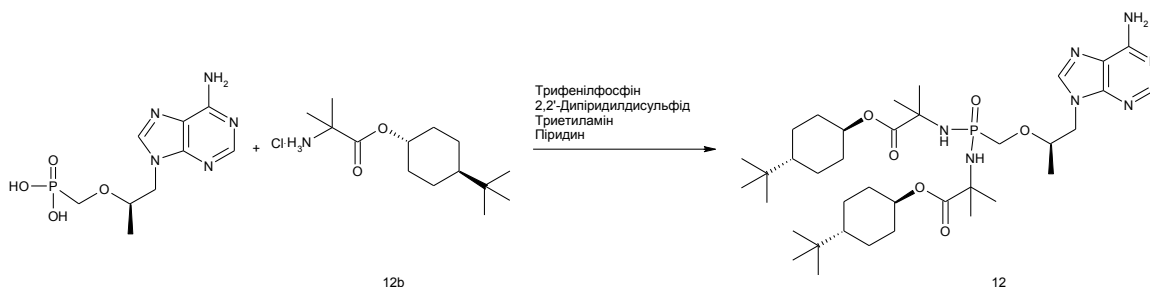
год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (11). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,12 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,30-7,08 (м, 12H), 4,27-3,82 (м, 9H), 3,61 (д, J=8,7 Гц, 2H), 3,11-2,87 (м, 4H), 1,55-1,39 (м, 10H), 1,27-1,14 (м, 12H), 0,97 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,86-0,78 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,45- 18,23 (м). PXMC: MC m/z=778,4 [M+1], t_R=1,27 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм × 2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,86 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 12: Біс(транс-4-(трет-бутил)циклогексил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (12)



Синтез транс-4-(трет-бутил)циклогексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (12b)

До розчину 2-аміно-2-метил-пропанової кислоти (2 г, 9,84 ммоль), транс-4-(трет-бутил)циклогексан-1-олу (1,69 г, 10,8 ммоль) і HATU (2,34 г, 9,84 ммоль) у DCM (50 мл) додавали TEA (5,37 мл, 39,4 ммоль), а потім DMAP (60 мг, 0,49 ммоль). Через 3 год. реакційну суміш розбавляли етилацетатом (50 мл) і промивали насиченим розчином карбонату натрію (50), водою (50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Органічні речовини сушили над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували. Проміжний продукт 12a очищали хроматографією на силікагелі (0-50 % EtOAc у Hex). Проміжний продукт 12a розчиняли в 4N HCl у діоксані (48,5 мл, 194 ммоль). Через 2 год. реакційну суміш концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 12b. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,50 (с, 3H), 4,71-4,59 (м, 1H), 2,02-1,93 (м, 2H), 1,81-1,75 (м, 2H), 1,41-1,27 (м, 2H), 1,19-0,95 (м, 3H), 0,85 (с, 9H).



РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 12b (290 мг, 1,04 ммоль) суспендували у 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (12). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,57-4,44 (м, 2H), 4,28 (дд, J=14,3, 3,8 Гц, 1H), 4,21-4,06 (м, 3H), 3,98-3,91 (м, 1H), 3,63-3,48 (м, 2H), 1,96-1,86 (м, 4H), 1,79-1,68 (м, 4H), 1,44-1,32 (м, 12H), 1,29-1,17 (м, 4H), 1,13-0,90 (м, 9H), 0,82 (с, 18H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,27 (т, J=9,5 Гц). PXMC: MC m/z=734,14 [M+1], t_R=1,99 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ ХВ-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=4,13 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

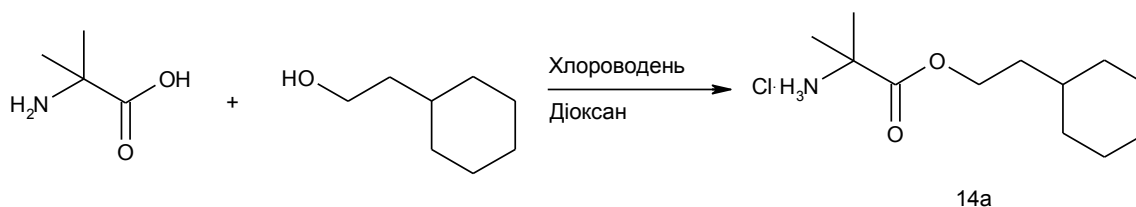
Приклад 13: Біс((4,4-диметилциклогексил)метил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (13)



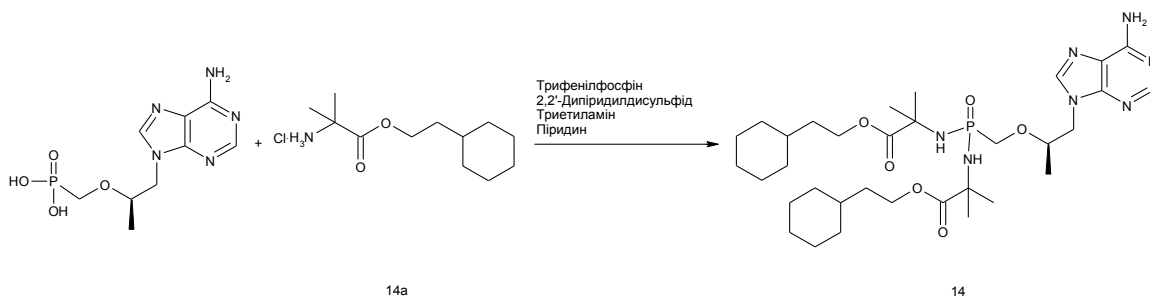
Трифенілфосфін
 2,2'-Діпіридилдисульфід
 Триетиламін
 Піридин

13a

13

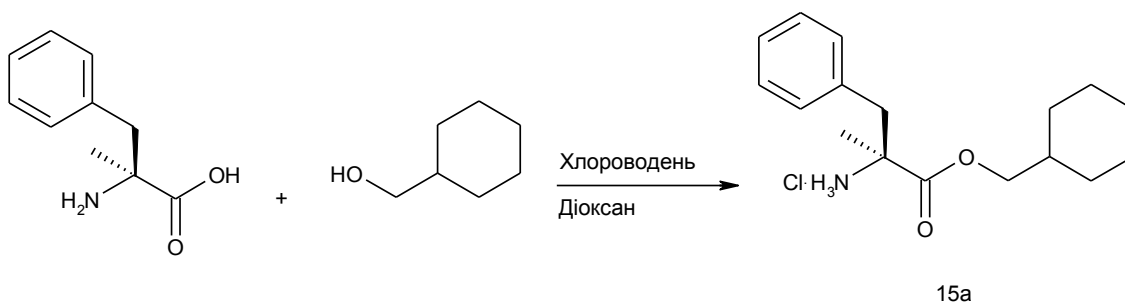


Розчиняли 2-аміно-2-метил-пропанову кислоту (1 г, 9,7 ммоль) і 2-циклогексилетанол (3,73 г, 29,1 ммоль) у 4N HCl у діоксані (9,7 мл, 38,8 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш протягом 16 год. нагрівали до 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 14a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 3H), 4,20 (т, J=6,7 Гц, 2H), 1,72-1,58 (м, 5H), 1,56-1,42 (м, 7H), 1,40-1,27 (м, 2H), 1,27-1,09 (м, 3H), 0,99-0,81 (м, 2H).



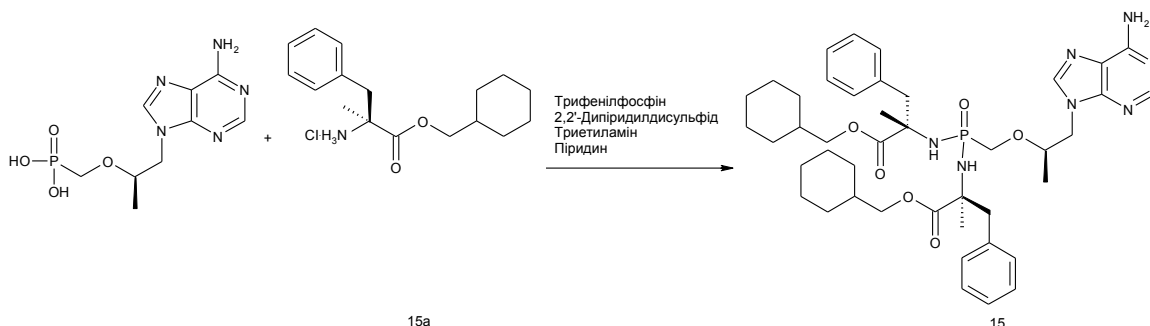
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 14а (223 мг, 1,04 ммоль) суспендували у 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (14). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,17 (с, 2H), 4,32-3,91 (м, 9H), 3,64-3,48 (м, 2H), 1,69-1,56 (м, 10H), 1,51-1,27 (м, 18H), 1,24-1,11 (м, 6H), 1,07 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,96-0,82 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,43 (т, J=9,7 Гц). PXMC: MC m/z=678,40 [M+1], t_R=1,32 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм × 2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,34 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

Приклад 15: Біс(циклогексилметил (2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(2S,2'S)-біс(2-метил-3-фенілпропаноат) (15)



Синтез циклогексилметил (S)-2-аміно-2-метил-3-фенілпропаноат гідрохлориду (15a)

Розчиняли (2S)-2-аміно-2-метил-3-фенілпропанову кислоту (1 г, 5,6 ммоль) і циклогексилметанол (1,91 г, 16,7 ммоль) у 4N HCl у діоксані (5,58 мл, 22,3 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш протягом 16 год. нагрівали до 90 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (x2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 15a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 3H), 7,39 - 7,28 (м, 3H), 7,21 - 7,16 (м, 2H), 3,98 (дд, J=10,6, 6,2 Гц, 1H), 3,87 (дд, J=10,6, 6,1 Гц, 1H), 3,15 (с, 2H), 1,72 - 1,46 (м, 9H), 1,27 - 1,09 (м, 3H), 1,03 - 0,85 (м, 2H).

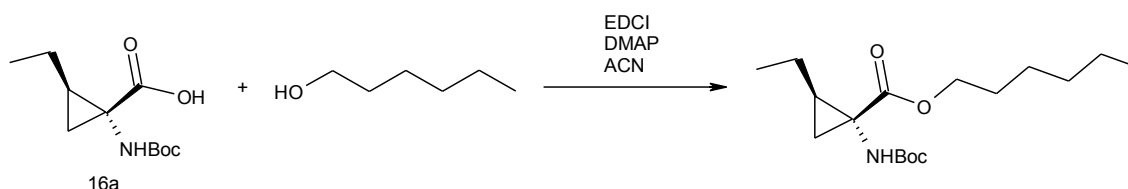


РМРА (100 мг, 0,35 ммоль) і проміжний продукт 15a (326 мг, 1,04 ммоль) суспендували у 2 мл толуолу та концентрували при зниженому тиску вдвічі. Додавали піридин (1 мл) і триетиламін (0,38 мл, 2,79 ммоль), і

реакційну суміш нагрівали до 70 °С протягом 5 хв в атмосфері аргону. Додавали розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш протягом 16 год. перемішували при 70 °С. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 5 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (5 мл x 2), водою (5 мл) і висушували над сульфатом натрію. Продукт завантажували на силікагель (12 г). Елюювали EtOAc (100 мл) і відганяли. Продукт переводили в 15 % MeOH у DCM (50 мл). Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100 × 30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (15). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,23 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,36 - 7,12 (м, 10H), 5,90 (с, 2H), 4,22 (дд, J=14,5, 3,4 Гц, 1H), 4,06 - 3,75 (м, 6H), 3,70 - 3,50 (м, 4H), 3,11 - 2,93 (м, 4H), 1,79 - 1,61 (м, 13H), 1,49 (с, 3H), 1,36 - 1,14 (м, 8H), 1,08 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,04 - 0,87 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,81 - 17,56 (м) PXMC: MC m/z=802,30 [M+1], t_R=1,35 хв; Система PX: Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм × 2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,34 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % АЦН, 5,0 хв-6,0 хв 98 % АЦН за 2 мл/хв.

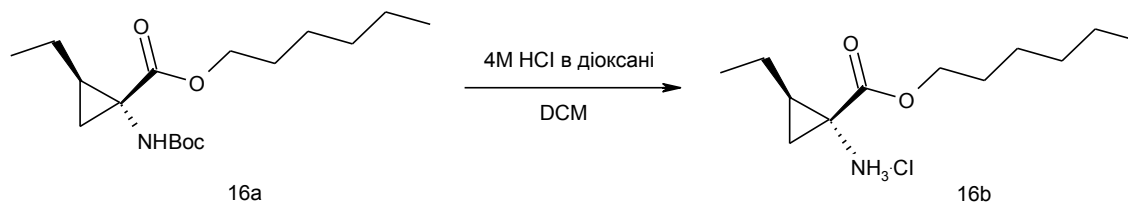
Приклад 16: Гексил (1R,2R)-1-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксoproпан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-етилциклопропан-1-карбоксилат (16)

Приклад 17: Дигексил 1,1'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))((1R,1'R,2R,2'R)-біс(2-етилциклопропан-1-карбоксилат) (17)



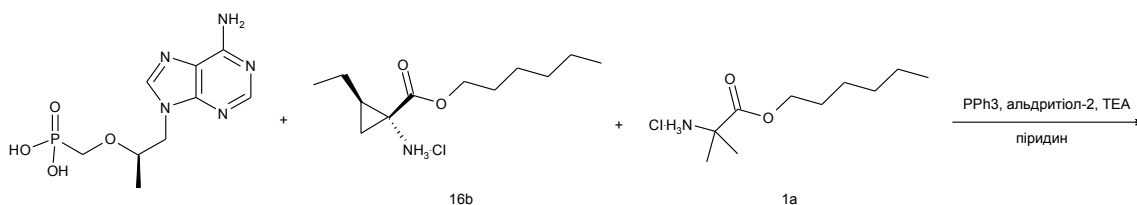
Синтез гексил (1R,2R)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-етилциклопропан-1-карбоксилату (16a)

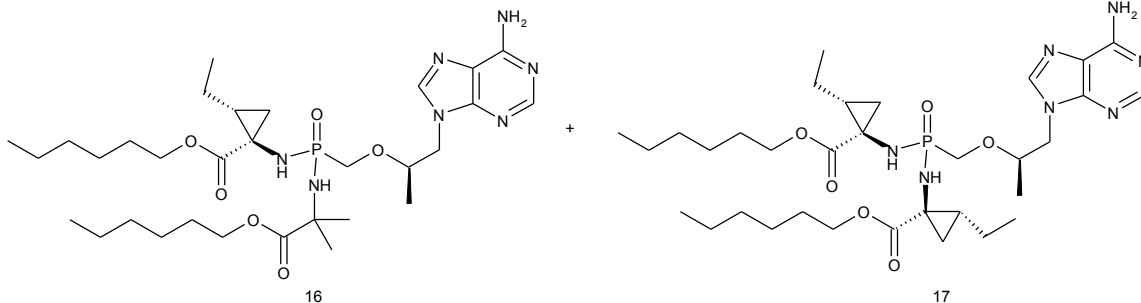
До суміші (1R,2R)-1-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-етилциклопропан-1-карбонової кислоти (1,0 г, 4,36 ммоль), н-гексанолу (0,82 мл, 6,542 ммоль) і гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (813 мг, 5,234 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали DMAP (1,07 г, 8,723 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., гасили водою й концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 70 % у гексанах) з отриманням проміжного продукту 16a. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 5,93 (широкий синглет, 1H), 4,08 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,68 - 1,51 (м, 3H), 1,50 - 1,28 (м, 18H), 1,13 (дд, J=8,9, 4,8 Гц, 1H), 0,94 - 0,82 (м, 6H).



Синтез гексил (1R,2R)-1-аміно-2-етилциклопропан-1-карбоксилат гідрохлориду (16b)

До розчину проміжного продукту 16a (600 мг, 1,914 ммоль) у DCM (12 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (1,9 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висушували у високому вакуумі протягом 15 год. з одержанням проміжного продукту 16b. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,59 (шс, 3H), 4,21 (м, 2H), 1,97 (м, 1H), 1,87 (дд, J=10,1, 5,8 Гц, 1H), 1,75 - 1,61(м, 4H), 1,54 (м, 1H), 1,47 - 1,25 (м, 6H), 0,98 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,95 - 0,88 (м, 3H).





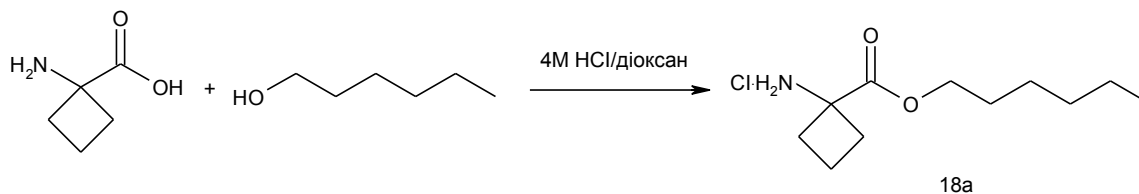
Суміш РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), проміжного продукту 16b (174 мг, 0,696 ммоль) і триетиламіну (0,73 мл, 2,785 ммоль) у піридині (1 мл) нагрівали до 50 °С протягом 5 хв, і до реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин 2,2'-дипіридилдисульфід (460 мг, 2,089 ммоль) і трифенілфосфіну (548 мг, 2,089 ммоль) у піридині (1 мл). Отриману реакційну суміш перемішували за 90 °С протягом 5 годин. Додавали проміжний продукт 1a (234 мг, 1,045 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 90 °С протягом 18 год., концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 15 % у DCM) з отриманням суміші продуктів, яку розділяли препаративною ВЕРХ (0,1 % TFA-вмісний ACN від 35 % до 90 % у 0,1 % TFA-вмісній воді). Кожну сполуку розчиняли в ACN (3 мл) і додавали триетиламін (три краплі) для отримання вільної форми та повторно очищали нейтральною ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 12 хв, 100 % ACN протягом 5 хв) з отриманням сполук 16 і 17.

16: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 - 8,21 (м, 1H), 8,05 - 8,02 (м, 1H), 6,13 (м, 2H), 4,32 (м, 1H), 4,23 - 4,04 (м, 5H), 4,02 - 3,84 (м, 2H), 3,78 - 3,59 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,68 - 1,52 (м, 5H), 1,51 - 1,22 (м, 21H), 1,17 (д, J=6,22 Гц, 3H), 0,98 - 0,83 (м, 9H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 19,44; 18,94. РХМС: МС m/z=652,27 [M+1]; t_R=1,66 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=6,64 хв (45 %) і 6,68 хв (55 %); Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

17: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,23 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 6,07 (с, 2H), 4,35 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,21 - 4,07 (м, 4H), 4,08 - 3,84 (м, 4H), 3,73 (дд, J=12,7, 8,4 Гц, 1H), 3,51 (дд, J=12,6, 10,1 Гц, 1H), 1,72 - 1,09 (м, 26H), 0,98 - 0,84 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 20,76. РХМС: МС m/z=678,30 [M+1]; t_R=1,69 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=6,81 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

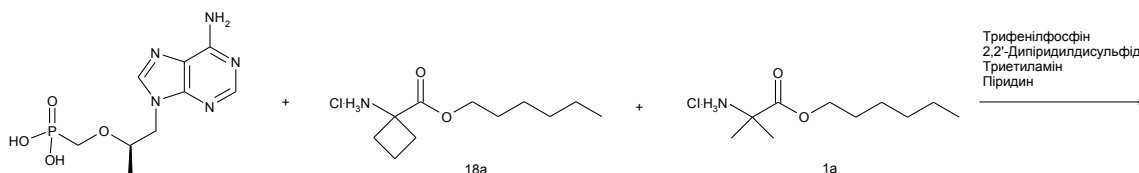
Приклад 18: Гексил 1-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклобутан-1-карбоксилат (18)

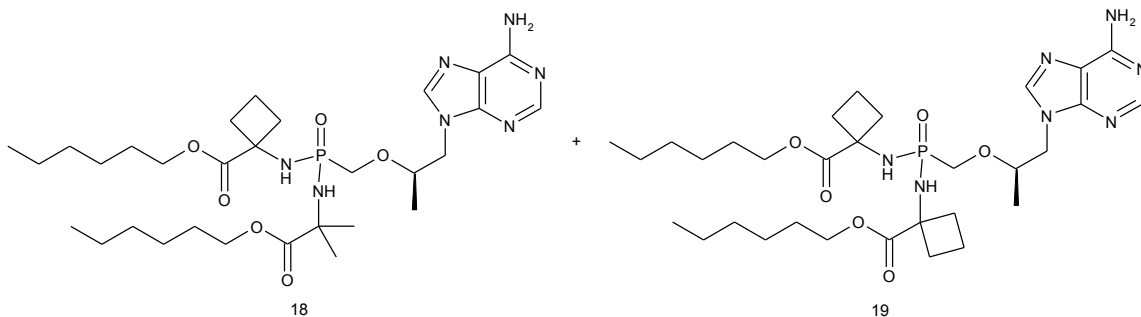
Приклад 19: Дигексил 1,1'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(циклобутан-1-карбоксилат) (19)



Синтез гексил 1-аміноциклобутан-1-карбоксилат гідрохлориду (18a)

До суміші 1-аміноциклобутан-1-карбонової кислоти (1,5 г, 13,03 ммоль) і н-гексанолу (30 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (6,5 мл, 26,06 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали при 80 °С протягом 15 год. і концентрували при 65 °С у високому вакуумі. Твердий залишок розтирали з ефіром, фільтровану масу промивали ефіром і сушили під високим вакуумом протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 18a. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,74 (шс, 3H), 4,25 (т, J=6,5 Гц, 2H), 2,84 - 2,70 (м, 2H), 2,58 (м, 2H), 2,32 - 2,05 (м, 2H), 1,80 - 1,62 (м, 2H), 1,53 - 1,23 (м, 6H), 0,93 (м, 3H).



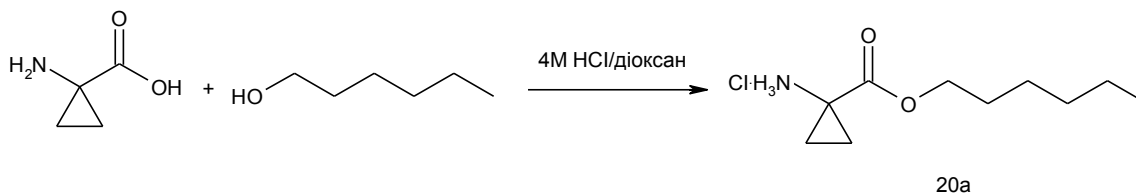


Сполуки 18 і 19 отримували з РМРА за аналогічною процедурою, що була використана для сполук 16 і 17.

18: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,22 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,31 (м, 2H), 4,34 (м, 1H), 4,23 - 4,02 (м, 5H), 4,01 - 3,85 (м, 2H), 3,82 - 3,60 (м, 2H), 3,47 (м, 1H), 2,68 - 2,23 (м, 4H), 2,03 - 1,82 (м, 2H), 1,73 - 1,56 (м, 4H), 1,53 - 1,25 (м, 18H), 1,17 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,96 - 0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 18,31, 18,29. РХМС: МС $m/z=638,38$ [$M+1$]; $t_R=1,77$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=6,50$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

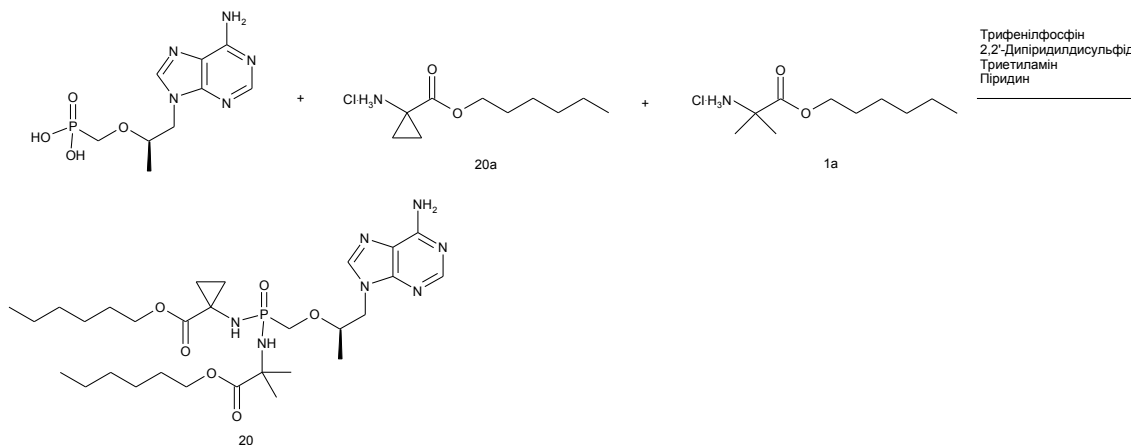
19: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,22 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,23 (с, 2H), 4,34 (дд, $J=14,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,22 - 4,01 (м, 5H), 4,02 - 3,86 (м, 2H), 3,82 - 3,66 (м, 2H), 3,49 (дд, $J=12,7$, 10,2 Гц, 1H), 2,65 - 2,30 (м, 8H), 2,01 - 1,80 (м, 4H), 1,65 (м, 4H), 1,49 - 1,24 (м, 12H), 1,17 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,98 - 0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 18,78. РХМС: МС $m/z=650,37$ [$M+1$]; $t_R=1,79$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=6,56$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 20: Гексил 1-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксипропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (20)



Синтез гексил 1-аміноциклопропан-1-карбоксилат гідрохлориду (20a)

Проміжний продукт 20a отримували з 1-аміноциклопропан-1-карбонової кислоти аналогічним способом, показаним для проміжного продукту 18a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,52 (шс, 3H), 4,17 (т, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,75 - 1,58 (м, 4H), 1,52 - 1,42 (м, 2H), 1,43 - 1,28 (м, 6H), 1,03 - 0,82 (м, 3H).

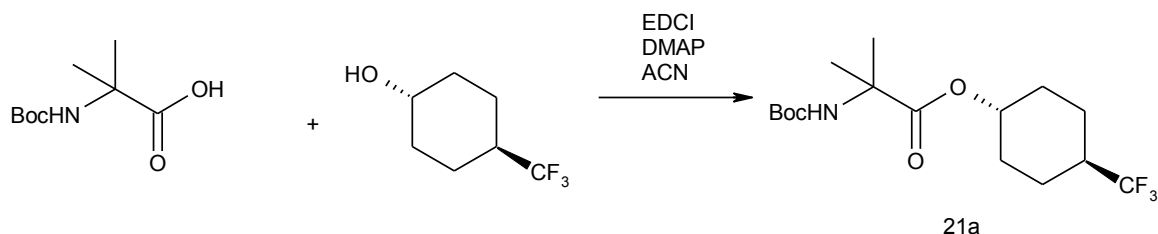


Суміш РМРА (170 мг, 0,59 ммоль), проміжного продукту 1a (199 мг, 0,89 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (782 мг, 3,55 ммоль), трифенілфосфіну (931 мг, 3,55 ммоль) і триетиламіну (0,66 мл, 4,74 ммоль) у піридині (3 мл) нагрівали до 70 $^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год. Додавали проміжний продукт 20a (197 мг, 0,89 ммоль) у піридині (1 мл), і реакційну суміш перемішували при 70 $^{\circ}\text{C}$ протягом 18 год. Після концентрування у вакуумі залишок очищали

колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 15 % у DCM) і препаративною хроматографією. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 12 хв, 100 % ACN протягом 5 хв) отриманням зазначеної в заголовку сполуки (20). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,25 - 8,20 (м, 1H), 8,10 - 8,06 (м, 1H), 6,48 (с, 2H), 4,42 - 4,26 (м, 2H), 4,24 - 3,82 (м, 7H), 3,71 (м, 1H), 3,57 - 3,42 (м, 1H), 1,73 - 1,21 (м, 26H), 1,16 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,95 - 0,81 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 19,92, 19,85. РХМС: МС $m/z=624,30$ [$M+1$]; $t_R=1,76$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=6,21$ хв (43 %), 6,28 хв (54 %); Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

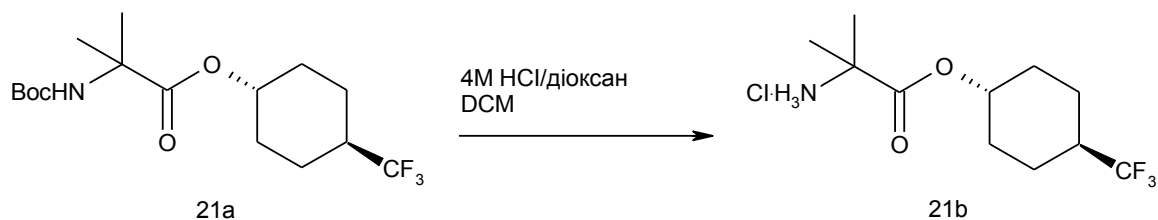
Приклад 21: Біс(транс-4-(трифторметил)циклогексил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (21)

Приклад 22: Гексил 2-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-((транс-4-(трифторметил)циклогексил)окси)пропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (22)



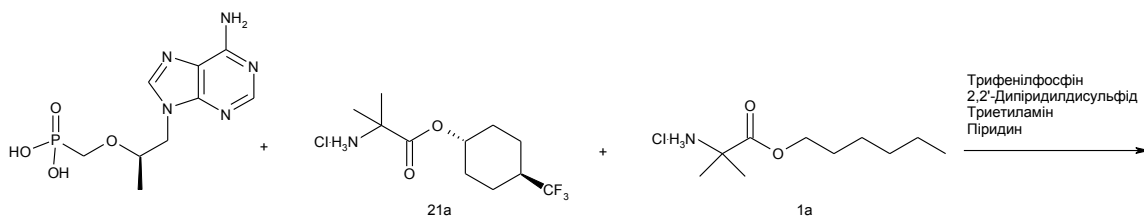
Синтез транс-4-(трифторометил)циклогексил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (21a)

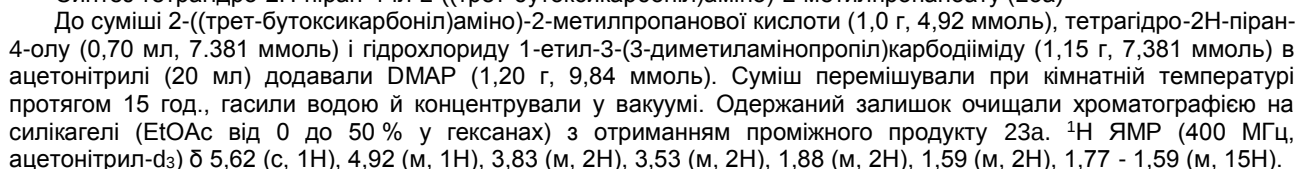
До суміші 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (650 мг, 3,20 ммоль), транс-4-(трифторометил)циклогексан-1-олу (1076 мг, 6,40 ммоль) і гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (993 мг, 6,40 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали DMAP (781 мг, 6,40 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., гасили водою й концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 70 % у гексані) з отриманням проміжного продукту 21a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 5,60 (шс, 1H), 4,66 (м, 1H), 2,27 - 2,09 (м, 1H), 2,07 - 1,91 (м, 4H), 1,59 - 1,30 (м, 19H).



Синтез транс-4-(трифторометил)циклогексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (21b)

До розчину проміжного продукту 21a (451 мг, 1,28 ммоль) у DCM (10 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (1,6 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висушували у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 21b. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,62 (шс, 3H), 4,79 (м, 1H), 2,20 (с, 1H), 2,10 (д, $J=4,9$ Гц, 2H), 2,07 - 1,99 (м, 2H), 1,65 (с, 6H), 1,54 - 1,44 (м, 4H).

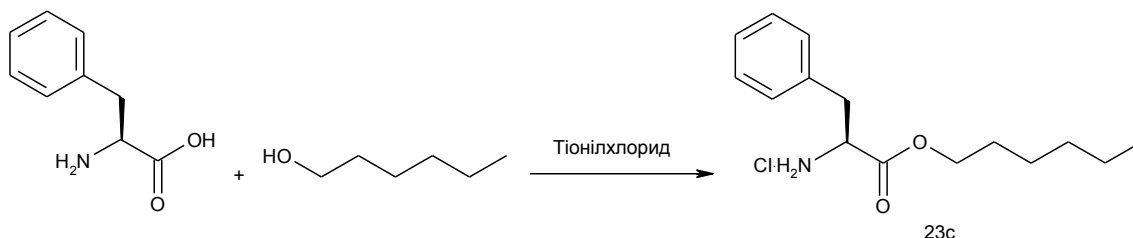






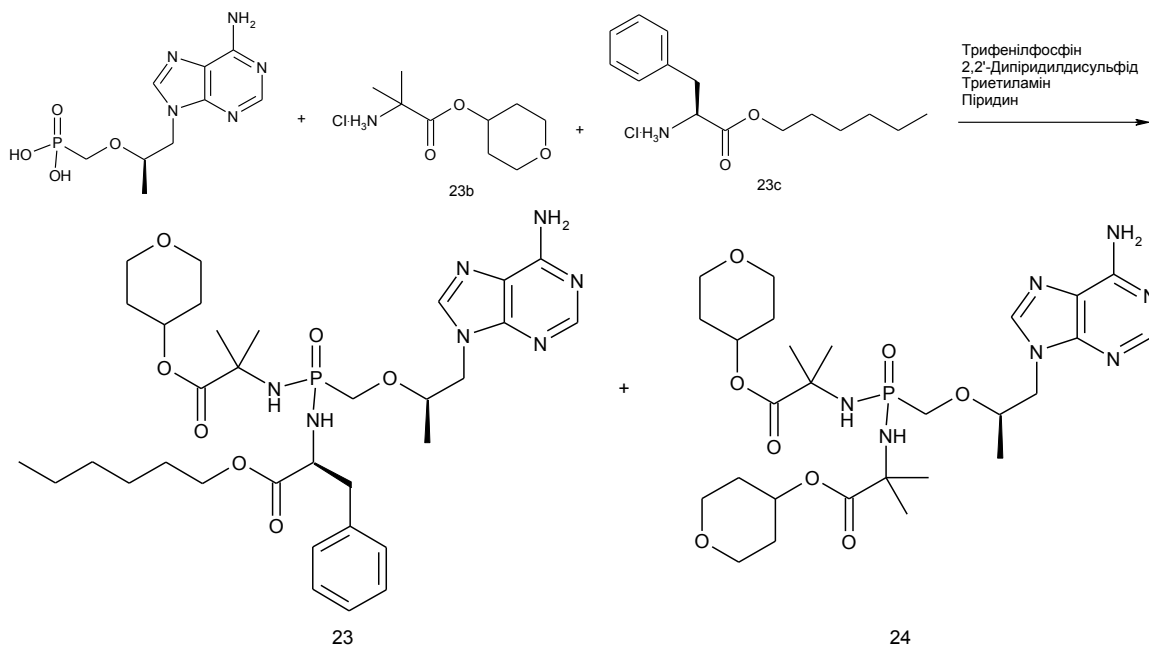
Синтез тетрагідро-2H-піран-4-іл-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (23b)

До розчину проміжного продукту 23a (490 мг, 1,71 ммоль) у DCM (10 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (2 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висушували у високому вакуумі протягом 15 год. з одержанням проміжного продукту 23b. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,48 (шс, 3H), 5,06 (м, 1H), 3,89 (м, 2H), 3,55 (м, 2H), 1,92 (м, 2H), 1,76 - 1,59 (м, 8H).



Синтез гексил-L-фенілаланінат гідрохлориду (23c)

До суміші L-фенілаланіну (2,5 г, 15,1 ммоль) і н-гексанолу (30 мл) повільно додавали SOCl_2 (4,4 мл, 60,5 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали при 80 °C протягом 15 год. і концентрували при 65 °C у високому вакуумі. Після охолодження продукт осаджували та фільтрували. Фільтровану масу суспендували в ефірі, перемішували протягом ночі, фільтрували та сушили у високому вакуумі протягом 24 год. з отриманням проміжної сполуки 23c. ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 7,42 - 7,29 (м, 3H), 7,28 - 7,22 (м, 2H), 4,29 (т, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,17 (м, 2H), 3,21 (м, 2H), 1,58 (м, 2H), 1,35 - 1,25 (м, 6H), 0,91 (т, $J=6,85$ Гц, 3H).



Суміш РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжного продукту 23b (156 мг, 0,696 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (2 мл). Додавали трифенілфосфін (548 мг, 2,09 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (460 мг, 2,09 ммоль) і триетиламін (0,39 мл, 2,79 ммоль). Отриману суміш нагрівали до 80 °C протягом 40 хв. Додавали проміжний продукт 23c (299 мг, 1,04 ммоль) у піридині (0,5 мл). Суміш нагрівали при 80 °C протягом 3 год., концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 25 % у DCM) до двох продуктів, які далі очищали ВЕРХ (ACN від 10 % до 100 % у воді протягом 12 хв, ACN 100 % протягом 5 хв для 23 та ACN від 10 % до 100 % у воді протягом 17 хв для 24) з одержанням сполук 23 та 24.

23: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,27 (с, 0,5H), 8,25 (с, 0,5H), 8,08 (с, 0,5H), 8,03 (с, 0,5H), 7,33 - 7,16 (м, 5H), 6,87 - 6,55 (м, 2H), 4,89 (м, 1H), 4,39 - 3,95 (м, 4H), 3,94 - 3,68 (м, 4H), 3,61 (дд, $J=12,8, 8,8$ Гц, 0,5H), 3,54 - 3,41

(м, 3,5H), 3,24 (дд, J=12,7, 10,4 Гц, 0,5H), 3,15 (д, J=11,3 Гц, 0,5H), 3,06-2,90 (м, 1,5H), 2,82 (дд, J=13,5, 8,1 Гц, 0,5H), 1,92 - 1,77 (м, 2H), 1,65 - 1,46 (м, 4H), 1,43 - 1,19 (м, 12H), 1,11 (т, J=6,0 Гц, 3H), 0,92 - 0,83 (м, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 19,52, 19,39. PXMC: MC m/z=688,31 [M+1]; t_R=1,57 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=5,57 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

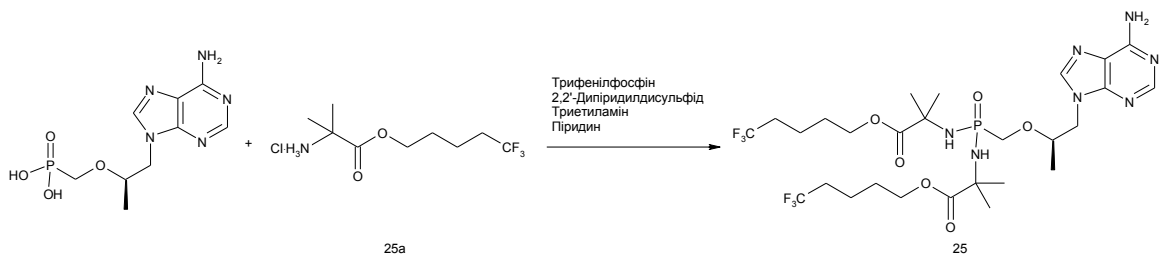
24: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,23 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,92 (м, 2H), 4,34 (дд, J=14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,82 (дт, J=10,6, 5,7 Гц, 4H), 3,75 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,67 (дд, J=12,7, 8,8 Гц, 1H), 3,59 - 3,42 (м, 6H), 1,89 (м, 4H), 1,62 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 1,47 (с, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,90. PXMC: MC m/z=626,18 [M+1]; t_R=1,21 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,81 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 25: Біс(5,5,5-трифторпентил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (25)



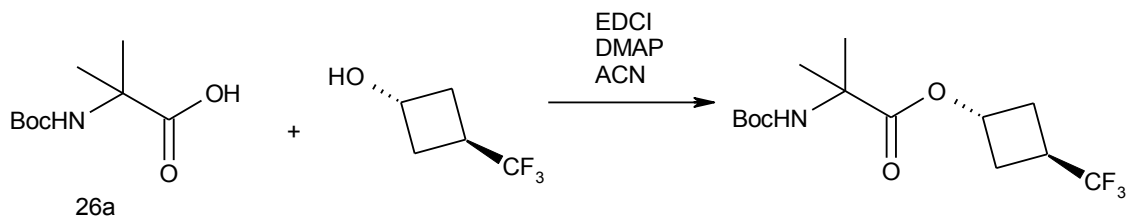
Синтез 5,5,5-трифторпентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (25a)

До суміші 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (600 мг, 5,82 ммоль) і 5,5,5-трифторпентан-1-олу (5,0 г, 35,2 ммоль) повільно додавали SOCl₂ (0,72 мл, 9,89 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали при 80 °С протягом 15 год. і концентрували при 70 °С у високому вакуумі. До отриманого залишку додавали гексан, перемішували протягом 30 хв і відфільтровували осад. Фільтрувальну масу кілька разів промивали ефіром і сушили у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 25a. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,69 (шс, 3H), 4,23 (т, J=6,2 Гц, 2H), 2,25 (м, 2H), 1,86 - 1,73 (м, 2H), 1,72 - 1,59 (м, 8H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонітрил-d₃) δ -67,50.



Суміш РМРА (500 мг, 1,74 ммоль), проміжного продукту 25a (1,51 г, 5,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (2,30 г, 10,4 ммоль), трифенілфосфіну (2,74 г, 10,4 ммоль) кілька разів продували газоподібним азотом, розчиняли в піридині (10 мл) і додавали триетиламін (0,4 мл, 2,785 ммоль). Отриману суміш нагрівали при 90 °С протягом 20 годин, концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 20 % у DCM) і преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 12 хв, ACN 100 % протягом 5 хв) з отриманням указаної в заголовку сполуки (25). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,15 (с, 2H), 4,34 (дд, J=14,4, 3,2 Гц, 1H), 4,22 - 4,03 (м, 5H), 3,94 (м, 1H), 3,77 - 3,61 (м, 2H), 3,56 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,22 (м, 4H), 1,82 - 1,56 (м, 8H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ацетонітрил-d₃) δ -67,52 (д, J=5,3 Гц). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,83. PXMC: MC m/z=706,31 [M+1]; t_R=1,57 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=5,53 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 26: Біс(транс-3-(трифторметил)циклобутил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))біс(2-метилпропаноат) (26)



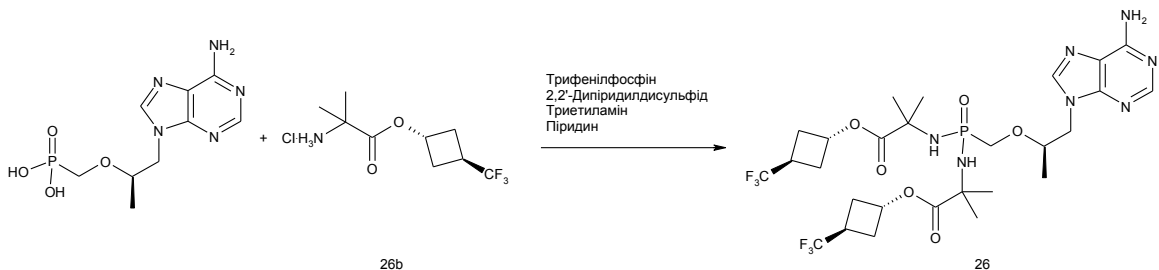
Синтез транс-3-(трифторометил)циклобутил-2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (26a)

До суміші транс-3-(трифторометил)циклобутан-1-олу (1,0 г, 7,14 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (2,9 г, 14,3 ммоль) і DMAP (1,9 г, 15,7 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (2,44 г, 15,7 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., гасили водою та концентрували у вакуумі. Одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 70 % у гексані) з отриманням проміжного продукту 26a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 5,68 (с, 1H), 5,05 (м, 1H), 3,06 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,40 (м, 2H), 1,59 - 0,92 (м, 15H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонітрил- d_3) δ -74,34. PXMC: MC m/z =325,59 [M+1]; t_R =1,84 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



Синтез транс-3-(трифторометил)циклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (26b)

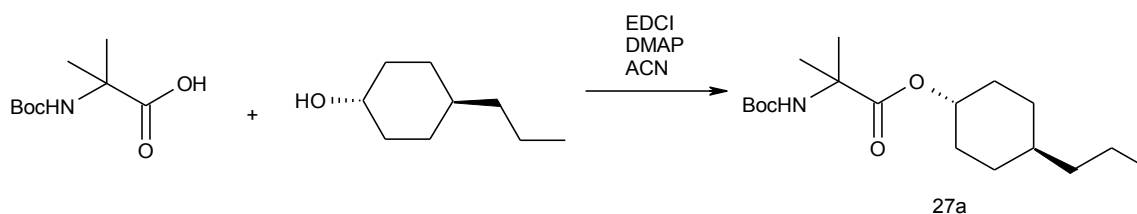
До розчину проміжного продукту 26a (1,96 г, 6,02 ммоль) у DCM (10 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (7,53 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, суспендували в ефірі, перемішували протягом 5 хв і фільтрували. Фільтрувальну масу кілька разів промивали ефіром і сушили у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 26b. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,70 (шс, 3H), 5,18 (т, J =6,6 Гц, 1H), 3,20 (м, 1H), 2,66 - 2,49 (м, 2H), 2,40 - 2,25 (м, 2H), 1,74 - 1,57 (м, 6H). PXMC: MC m/z =226,02 [M+1-HCl]; t_R =0,96 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



Суміш РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), проміжного продукту 26b (600 мг, 2,29 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (768 мг, 3,48 ммоль) і трифенілфосфіну (914 мг, 3,48 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (5 мл). Додавали триетиламін (0,8 мл, 5,77 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 $^{\circ}\text{C}$ протягом 20 год., концентрували у вакуумі, кілька разів випарювали з толуолом і очищали хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 20 % у DCM) і преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 12 хв, ACN 100 % протягом 5 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (26). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 5,91 (с, 2H), 5,06 (м, 2H), 4,34 (дд, J =14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, J =14,5, 7,3 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,73 - 3,63 (м, 2H), 3,55 - 3,35 (м, 2H), 3,11 (м, 2H), 2,65 - 2,51 (м, 2H), 2,51 - 2,36 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,20 (д, J =6,2 Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, ацетонітрил- d_3) δ -74,27. ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 18,10. PXMC: MC m/z =702,22 [M+1]; t_R =1,37 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =5,50 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка:

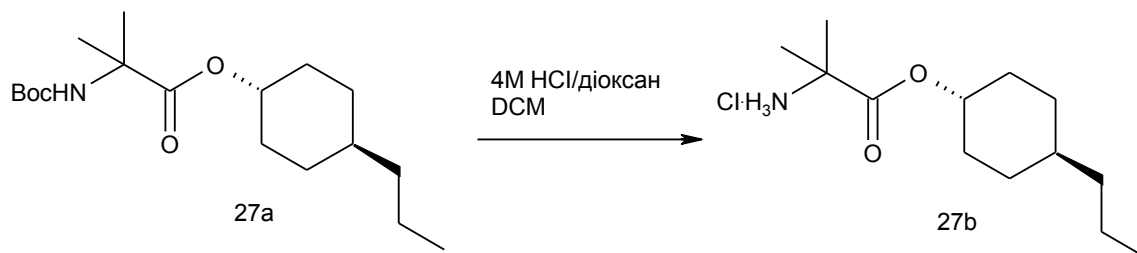
Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 27: Біс((транс-4-пропілциклогексил) (2,2'-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))біс(2-метилпропаноат) (27)



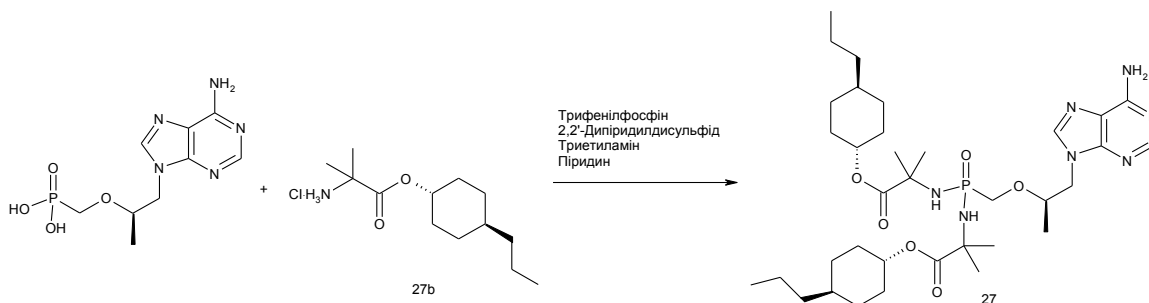
Синтез транс-4-пропілциклогексил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (27a)

До суміші транс-4-пропілциклогексан-1-олу (1,0 г, 7,03 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (2,14 г, 10,5 ммоль) і DMAP (1,72 г, 14,1 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (2,18 г, 14,1 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., гасили водою та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 70 % гексану) з отриманням проміжної сполуки 27a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 5,58 (шс, 1H), 4,61 (м, 1H), 1,96 - 1,83 (м, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 2H), 1,45 - 1,14 (м, 22H), 1,05 (м, 2H), 0,90 (т, $J=7,3$ Гц, 3H). РХМС: МС $m/z=327,77$ [$M+1$]; $t_R=1,98$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



Синтез транс-4-пропілциклогексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (27b)

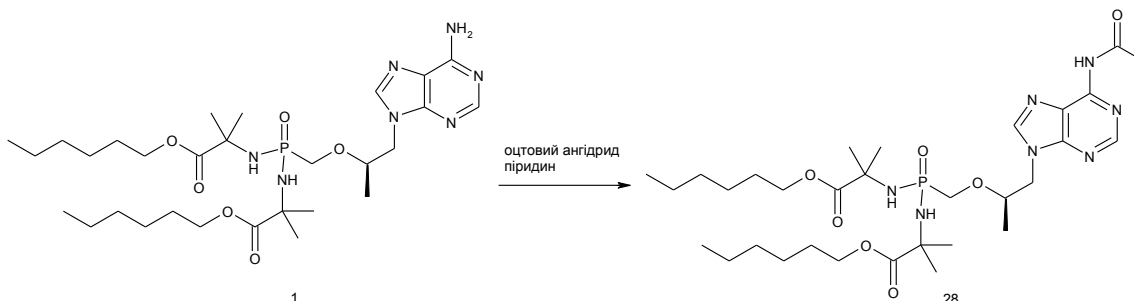
До розчину проміжного продукту 27a (1,46 г, 4,46 ммоль) у DCM (10 мл) повільно додавали 4М HCl у діоксані (6 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, суспендували в ефірі, перемішували протягом 5 хв і фільтрували. Фільтрувальну масу кілька разів промивали ефіром і сушили у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 27b. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 8,98 (шс, 3H), 4,76 (м, 1H), 2,02 (м, 2H), 1,80 (м, 2H), 1,72 (с, 6H), 1,48 (м, 2H), 1,38 - 1,12 (м, 5H), 0,99 (м, 2H), 0,89 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). РХМС: МС $m/z=227,89$ [$M+1-HCl$]; $t_R=1,19$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



Суміш РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), проміжного продукту 27b (600 мг, 2,27 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (768 мг, 3,49 ммоль) і трифенілфосфіну (914 мг, 3,49 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (5 мл). Додавали триетиламін (0,8 мл, 5,77 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 $^{\circ}\text{C}$ протягом 20 год., концентрували у вакуумі, кілька разів випарювали з толуолом і очищали на силікагелі (MeOH від 0 до 15 % у DCM) з отримання зазначеної в заголовку сполуки (27). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с,

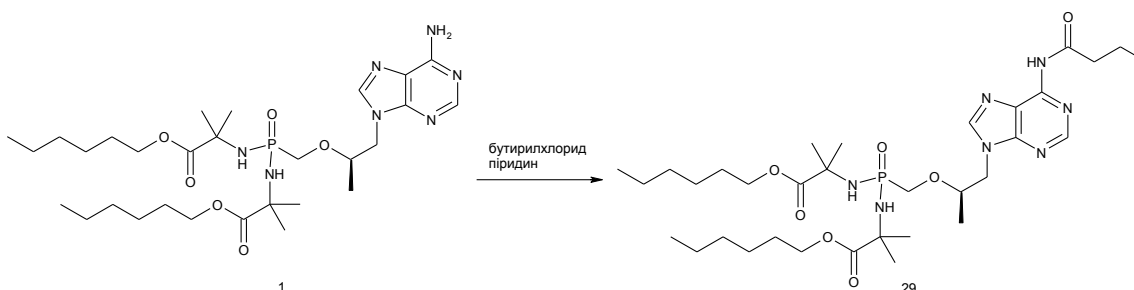
¹H), 6,01 (с, 2H), 4,62 (м, 2H), 4,34 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,94 (м, 1H), 3,74 (д, J=10,6 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=12,7, 8,9 Гц, 1H), 3,55 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,46 (дд, J=12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,96 - 1,87 (м, 4H), 1,85 - 1,72 (м, 4H), 1,57 - 0,95 (м, 33H), 0,91 (т, J=7,3 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,59. РХМС: МС m/z=706,37 [M+1]; t_R=1,89 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=7,84 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 28: Дигексил 2,2'-((((1-(6-ацетамідо-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (28)



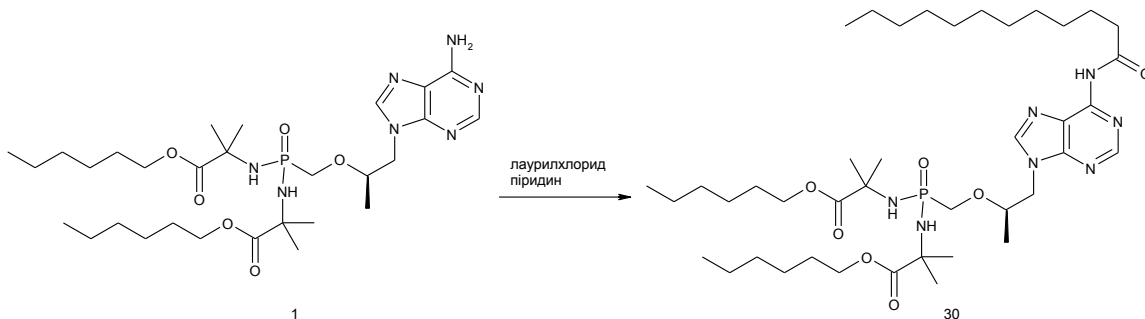
До розчину сполуки 1 (100 мг, 0,210 ммоль) у піридині (1 мл) додавали оцтовий ангідрид (0,03 мл, 0,320 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і очищали преп. ВЕРХ (ACN 10-100 % у воді протягом 8 хв, ACN 100 % протягом 18 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (28). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 9,13 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,75 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,69 (дд, J=12,8, 8,6 Гц, 1H), 3,59 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,48 (с, 3H), 1,62 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42 - 1,23 (м, 15H), 1,20 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,95 - 0,88 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,75. РХМС: МС m/z=668,42 [M+1]; t_R=1,90 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=6,66 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 29: Дигексил 2,2'-((((1-(6-бутирамідо-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (29)



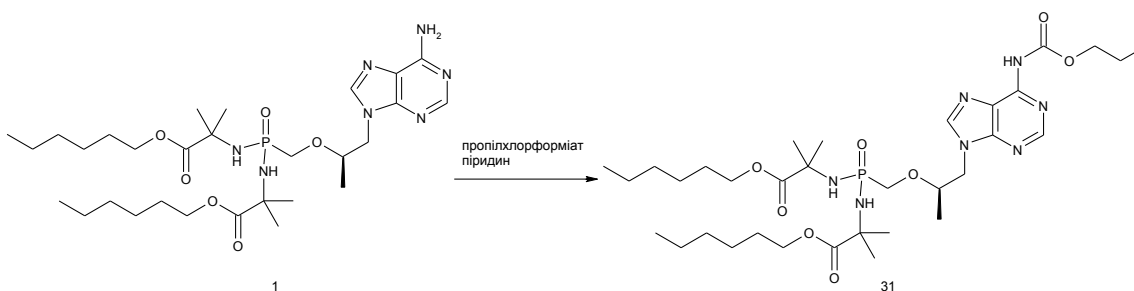
До розчину сполуки 1 (100 мг, 0,210 ммоль) у піридині (1 мл) додавали бутирилхлорид (0,033 мл, 0,320 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. і очищали преп. ВЕРХ (ACN 10-100 % у воді протягом 8 хв, 100 % протягом 15 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (29). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,98 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,78 - 3,64 (м, 2H), 3,57 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=12,7, 9,9 Гц, 1H), 2,77 (т, J=7,4 Гц, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,48 - 1,42 (м, 6H), 1,43 - 1,23 (м, 15H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,02 (т, J=7,4 Гц, 3H), 0,96 - 0,84 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,756. РХМС: МС m/z=696,31 [M+1]; t_R=2,02 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=7,02 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 30: Дигексил 2,2'-((((1-(6-додеканамідо-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (30)



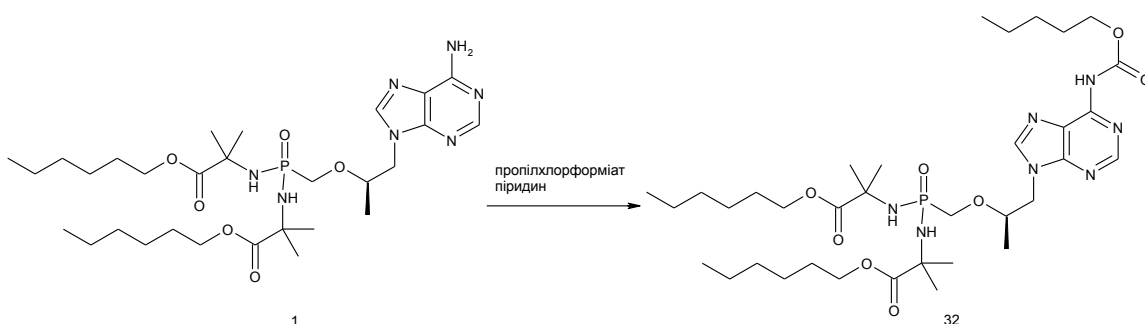
До розчину сполуки 1 (100 мг, 0,210 ммоль) у піридині (1 мл) додавали лаурилхлорид (0,07 мл, 0,320 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., гасили додаванням метанолу, концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (MeOH 0-15 % у DCM) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (30). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,96 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,43 (дд, $J=14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,30 - 4,23 (м, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,77 - 3,64 (м, 2H), 3,54 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=12,7$, 9,9 Гц, 1H), 2,78 (т, $J=7,5$ Гц, 2H), 1,78 - 1,53 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,46 - 1,40 (м, 6H), 1,40 - 1,25 (м, 31H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,93 - 0,83 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,71. РХМС: МС $m/z=808,83$ [$M+1$]; $t_R=2,58$ хв, система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=8,92$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 31: Дигексил 2,2'-((((1-(6-((пропоксикарбоніл)аміно)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (31)



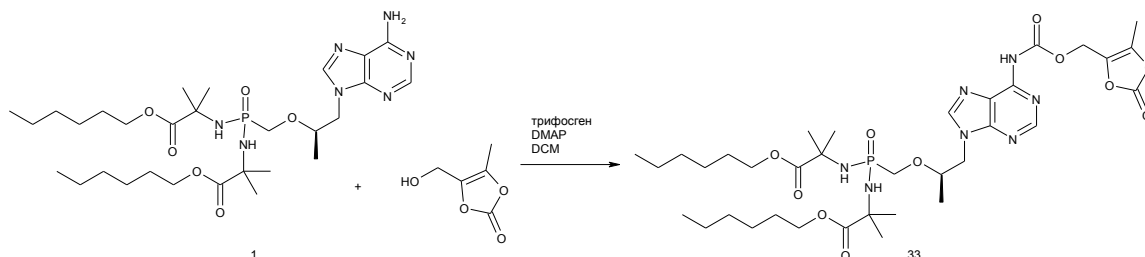
До розчину 1 (200 мг, 0,32 ммоль) у піридині (1 мл) додавали пропілхлорформіат (118 мг, 0,96 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., і гасили реакцію додаванням води. Суміш концентрували й очищали преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 5 хв і ACN 100 % протягом 18 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (31). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,88 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,43 (дд, $J=14,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=14,5$, 7,2 Гц, 1H), 4,20 - 4,01 (м, 6H), 4,01 - 3,91 (м, 1H), 3,75 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,69 (дд, $J=12,8$, 8,6 Гц, 1H), 3,58 (д, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=12,8$, 9,9 Гц, 1H), 1,73 (м, 2H), 1,69 - 1,58 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41 - 1,26 (м, 15H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 1,00 (т, $J=7,4$ Гц, 3H), 0,93 - 0,83 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,86. РХМС: МС $m/z=712,31$ [$M+1$]; $t_R=1,84$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=7,12$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 32: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((пентилокси)карбоніл)аміно)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (32)



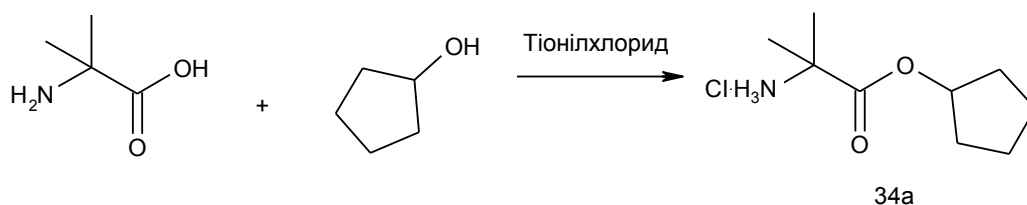
До розчину 1 (200 мг, 0,32 ммоль) у піридині (1 мл) додавали пентилхлорформіат (144 мг, 0,96 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год., реакцію гасили додаванням води й очищали преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 5 хв і ACN 100 % протягом 18 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (32). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,74 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,43 (дд, $J=14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,30 - 4,17 (м, 3H), 4,17 - 4,01 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,74 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,68 (дд, $J=12,8$, 8,6 Гц, 1H), 3,56 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,43 (дд, $J=12,7$, 9,9 Гц, 1H), 1,77 - 1,56 (м, 6H), 1,52 (с, 3H), 1,47 - 1,26 (м, 25H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,98 - 0,85 (м, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,80. PXMC: MC $m/z=740,39$ [$M+1$]; $t_R=1,96$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=7,61$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 33: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)карбоніл)аміно)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (33)



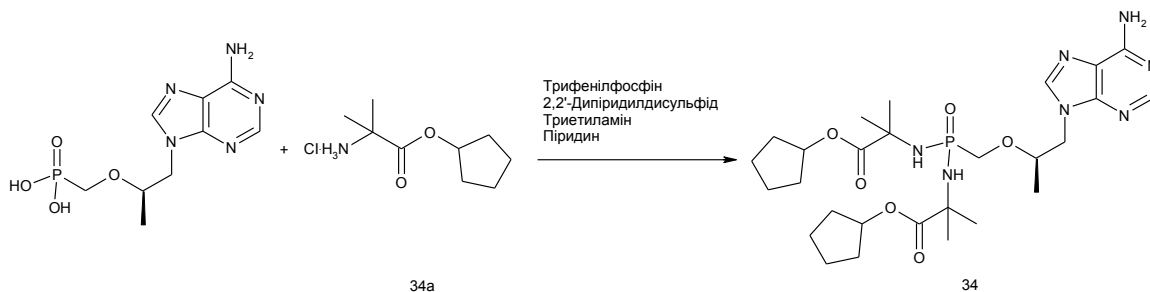
До суміші 1 (200 мг, 0,32 ммоль) і трифосгену (38 мг, 0,128 ммоль) у DCM (4 мл) повільно порціями додавали DMAP (234 мг, 1,92 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали 4-(гідроксиметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (60 мг, 0,46 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год., концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 15 % у DCM) і преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 8 хв, ACN 100 % протягом 15 хв) з отриманням указаної в заголовку сполуки (33). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,69 (с, 1H), 8,63 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 5,02 (с, 2H), 4,44 (дд, $J=14,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, $J=14,5$, 7,2 Гц, 1H), 4,16 - 4,02 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,79 - 3,61 (м, 2H), 3,55 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=12,7$, 9,8 Гц, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,70 - 1,55 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42 - 1,26 (м, 15H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,95 - 0,83 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,63. PXMC: MC $m/z=782,17$ [$M+1$]; $t_R=2,00$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=7,05$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 34: Дициклопентил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (34)



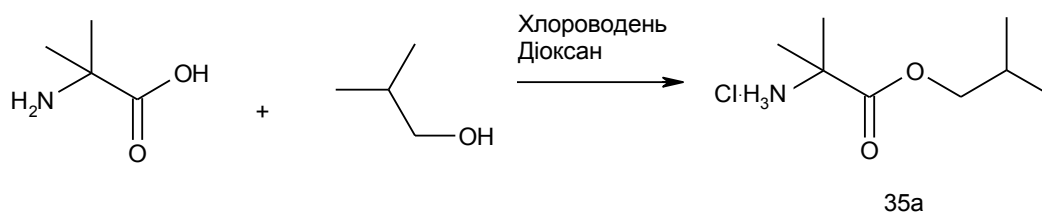
Синтез циклопентил 2-аміно-2-метил-пропаноат гідрохлориду (34a)

Суспендували 2-аміно-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 9,70 ммоль) у цикlopentанолі (17,6 мл, 194 ммоль). Повільно додавали тіонілхлорид (1,4 мл, 19,4 ммоль) протягом 3 хвилин. Суміш нагрівали при 70 °C протягом 3 діб. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 20 мл) і водою (20 мл). Органічну фазу екстрагували водою (20 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 $\times$ 20 мл), діетиловим ефіром (3 $\times$ 20 мл) і дихлорметаном (3 $\times$ 20 мл). Будь-які залишки розчинника у водній фазі видаляли при зниженому тиску. Об'єм зменшували до 20 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (10 мл) і піддавали ліофілізації. Тверду речовину промивали при перемішуванні з гексанами протягом 15 хвилин і виділяли фільтруванням, отримуючи проміжний продукт 34a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 3H), 5,18 (м, 1H), 1,94 - 1,78 (м, 2H), 1,76 - 1,62 (м, 4H), 1,62 - 1,52 (м, 2H), 1,45 (с, 6H).



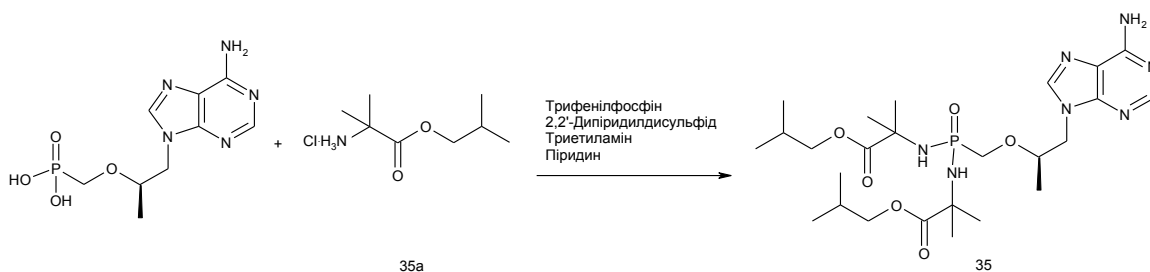
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 34а (289 мг, 1,39 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,38 мкл, 2,79 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 75 °С протягом 3 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (2 × 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (34). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,20 (м, 1H), 5,15 (м, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (д, J=11,9 Гц, 0,39H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (с, 0,24H), 4,08 - 3,96 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,89 (м, 5H), 1,82 - 1,69 (м, 6H), 1,66 (м, 5H), 1,55 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,40 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,98-20,75 (м). PXMC: MC m/z=594,58 [M+1]; t_R=1,145 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ ХВ-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=2,706 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 35: Діізобутил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (35)



Синтез ізобутил 2-аміно-2-метил-пропаноат гідрохлориду (35a)

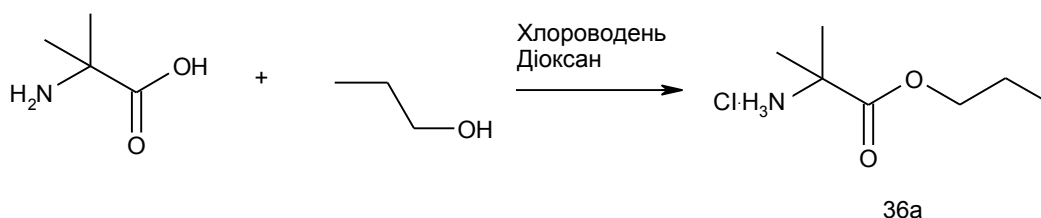
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) у 2-метилпропан-1-олі (22 мл, 282 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 60 мл, 242 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 5 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу екстрагували водою (50 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 × 50 мл), діетиловим ефіром (3 × 50 мл) і дихлорметаном (3 × 50 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації. Тверду речовину перемішували з гексанами (20 мл) і виділяли фільтруванням з промиванням гексанами з отриманням проміжного продукту 35a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H), 3,98 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,93 (м, 1H), 1,49 (с, 6H), 0,92 (д, J=6,7 Гц, 6H).



РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (341 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 35а (289 мг, 1,39 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали

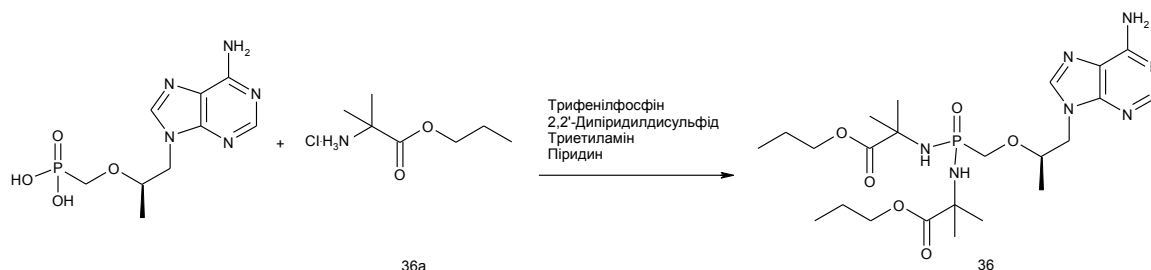
триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 18 годин. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3 × 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (35). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,34 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,45 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,05 - 3,88 (м, 5H), 3,88 - 3,75 (м, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,03 - 1,90 (м, 2H), 1,59 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,02 - 0,92 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,78 (т, J=9,3 Гц). РХМС: МС m/z=570,14 [M+1]; t_R=1,350 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=2,673 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 36: Дипропіл 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (36)



Синтез 2-аміно-2-метил-пропаноат гідрохлориду (36a)

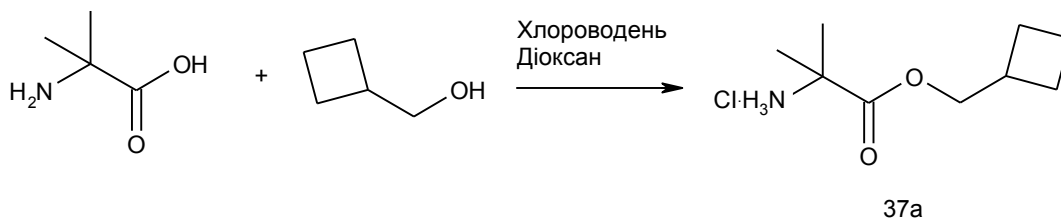
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1 г, 9,7 ммоль) у пропан-1-олі (17,6 мл, 278 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 12,1 мл, 48,5 ммоль). Суміш нагрівали при 40 °С протягом 5 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу екстрагували водою (50 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 × 50 мл), діетиловим ефіром (3 × 50 мл) і дихлорметаном (3 × 50 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації. Тверду речовину перемішували з гексанами (20 мл) і виділяли фільтруванням з промиванням гексанами, отримуючи проміжний продукт 36a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,76 - 8,33 (м, 3H), 4,14 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,49 (с, 6H), 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H).



РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 36a (341 мг, 1,88 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3 × 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (36). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,35 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 4,45 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,29 (дд, J=14,5, 7,5 Гц, 1H), 4,21 - 4,03 (м, 4H), 4,03 - 3,96 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,77 - 1,63 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,03 - 0,92 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,76. РХМС: МС m/z=542,11 [M+1]; t_R=1,240 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2

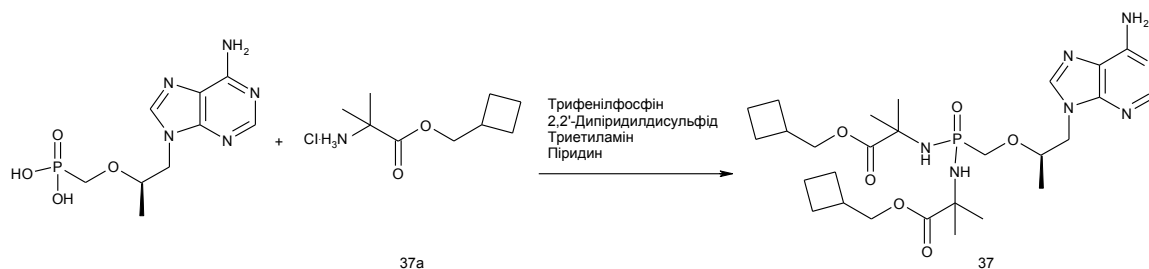
хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=2,402$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 37: Біс(циклобутилметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (37)



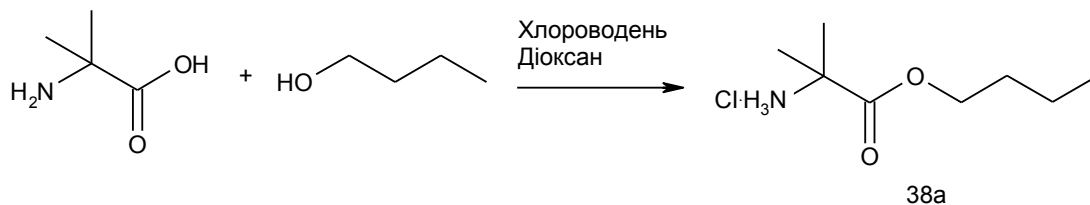
Синтез циклобутилметил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (37a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,0 г, 9,7 ммоль) у циклобутилметанолі (8,8 мл, 97 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 24,2 мл, 97 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 3 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 $\times$ 100 мл), діетиловим ефіром (3 $\times$ 100 мл) і дихлорметаном (3 $\times$ 100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 37a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,52 (с, 3H), 4,16 (д, J=6,4 Гц, 2H), 2,71 - 2,56 (м, 1H), 2,07 - 1,95 (м, 2H), 1,95 - 1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 6H).



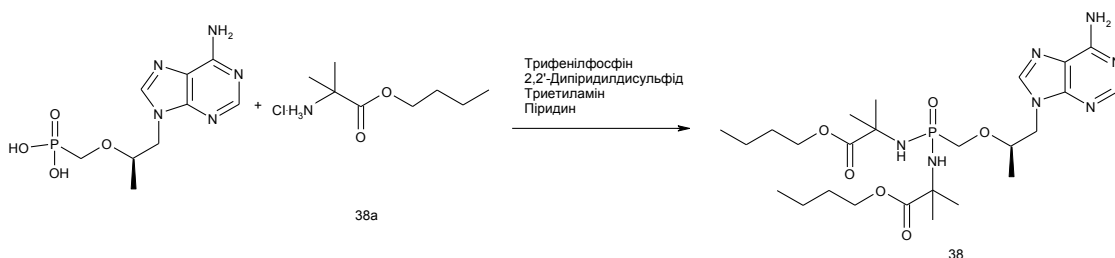
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 37a (341 мг, 1,64 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 105 °С протягом 19 годин. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3 $\times$ 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 $\times$ 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (37). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,46 - 4,35 (м, 2H), 4,33 - 4,24 (м, 1H), 4,11 (м, 5H), 4,02 - 3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,3 Гц, 1H), 2,77 - 2,56 (м, 2H), 2,16 - 2,02 (м, 4H), 2,02 - 1,88 (м, 4H), 1,88 - 1,74 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,87 (т, J=9,4 Гц). РХМС: МС $m/z=594,54$ [$M+1$]; $t_R=1,203$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=2,811$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 38: Дибутил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (38)



Синтез бутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (38a)

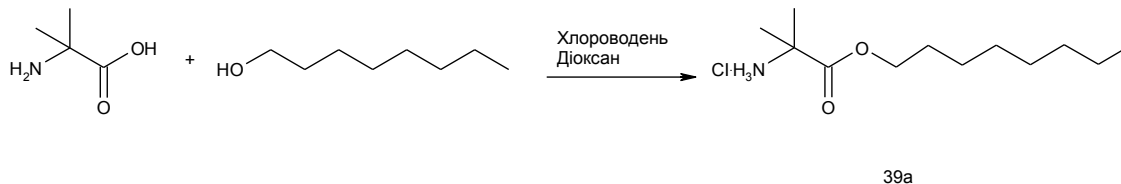
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) у бутан-1-олі (22 мл, 240 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 2 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2 × 100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 × 100 мл), діетиловим ефіром (3 × 100 мл) і дихлорметаном (3 × 100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 38a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 4,18 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,68 - 1,54 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,42 - 1,28 (м, 2H), 0,91 (т, J=7,4 Гц, 3H).



PMRA (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 38a (341 мг, 1,74 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 95 °С протягом 16 годин і при 105 °С протягом 18 годин. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (38). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,45 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 4,50 (дд, J=14,4, 3,1 Гц, 1H), 4,34 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,26-4,07 (м, 4H), 4,06-3,98 (м, 1H), 3,82 (дд, J=12,9, 8,3 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=12,9, 10,2 Гц, 1H), 1,73-1,60 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47-1,36 (м, 7H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,02-0,92 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,67 (т, J=9,1 Гц). РХМС: МС m/z=570,49 [M+1]; t_R=1,124 хв; Система РХ:

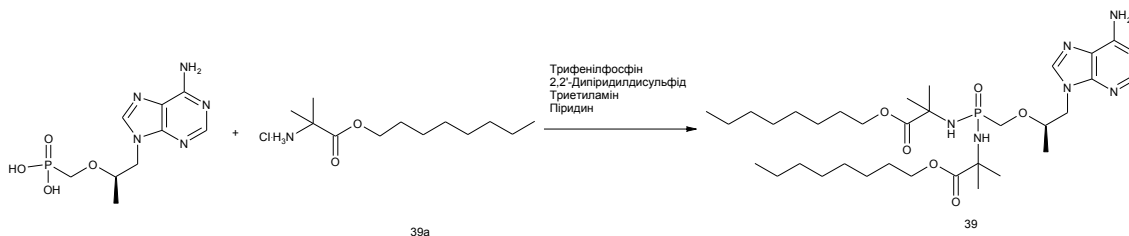
Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =2,710 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 39: Діютил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (39)



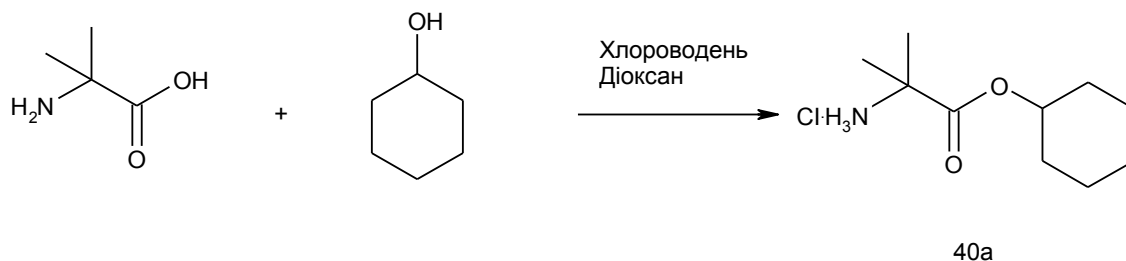
Синтез октил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (39a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) у н-октанолі (22,0 мл, 137 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65 °С протягом 40 год. Відганяли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 200 мл) і водою (200 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2 $\times$ 200 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3 $\times$ 200 мл), діетиловим ефіром (3 $\times$ 200 мл) і дихлорметаном (3 $\times$ 200 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 100 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (50 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 39a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,60 (с, 3H), 4,16 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,68-1,57 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,40-1,18 (м, 10H), 0,93-0,79 (м, 3H).



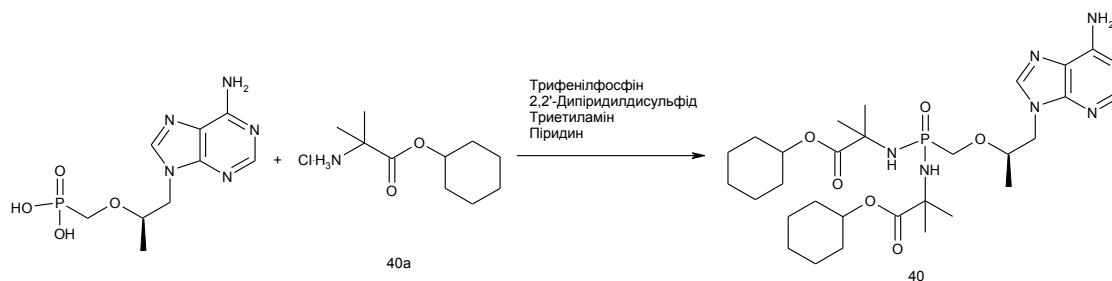
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 39a (341 мг, 1,35 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. і при 105 °С протягом 6 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3 $\times$ 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 $\times$ 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (39). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48-4,34 (м, 1,5H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,23-4,04 (м, 5H), 4,04-3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,76-1,60 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,49 (м, 6H), 1,43 (с, 3H), 1,42-1,27 (м, 20H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,96-0,86 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,84 (т, J=9,3 Гц). PXMC: MC m/z =682,71 [$M+1$]; t_R =1,751 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =3,945 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 40: Дидиклогексил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (40)



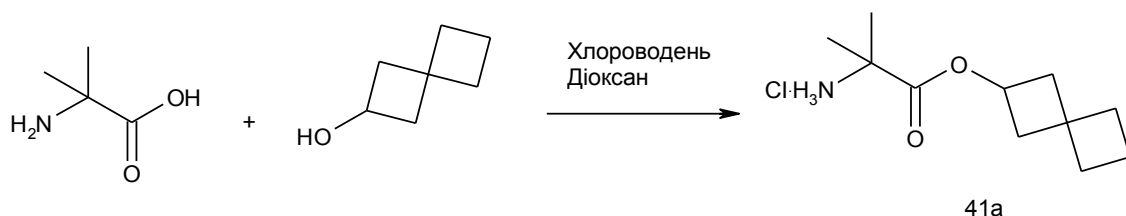
Синтез циклогексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (40a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (2,5 г, 24,2 ммоль) у циклогексанолі (11,2 мл, 97 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 30,3 мл, 121 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 3 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 200 мл) і водою (200 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×200 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×200 мл), діетиловим ефіром (3×200 мл) і дихлорметаном (3×200 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (50 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 40a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 4,83-4,78 (м, 1H), 1,83-1,73 (м, 2H), 1,73-1,61 (м, 2H), 1,58-1,43 (м, 9H), 1,43-1,18 (м, 3H).



РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 40a (309 мг, 1,39 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (40). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,86-4,78 (м, 1H), 4,78-4,69 (м, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,05-3,95 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=12,7, 10,3 Гц, 1H), 1,97-1,79 (м, 4H), 1,79-1,67 (м, 4H), 1,67-1,52 (м, 6H), 1,52-1,46 (м, 8H), 1,46-1,28 (м, 10H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,88 (т, J=9,4 Гц). PXMC: MC m/z=622,60 [M+1]; t_R=1,278 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,006 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: A = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, B = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % B, 4,0 хв-5,0 хв 95 % B, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % B, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % B при 2 мл/хв.

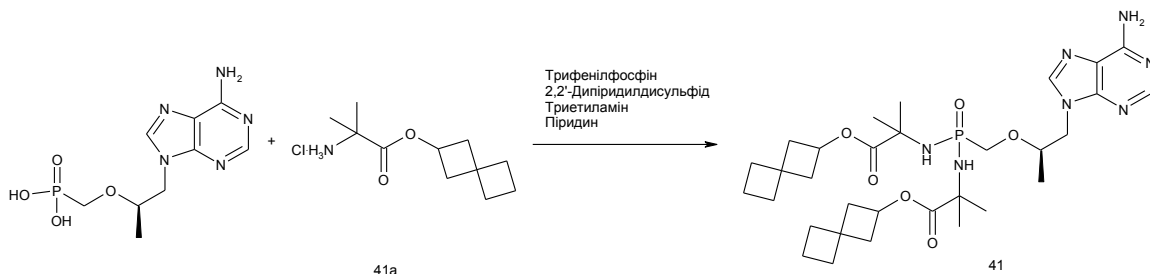
Приклад 41: Ди(спіро[3.3]гептан-2-іл) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (41)



Синтез спіро[3.3]гептан-2-іл 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (41a)

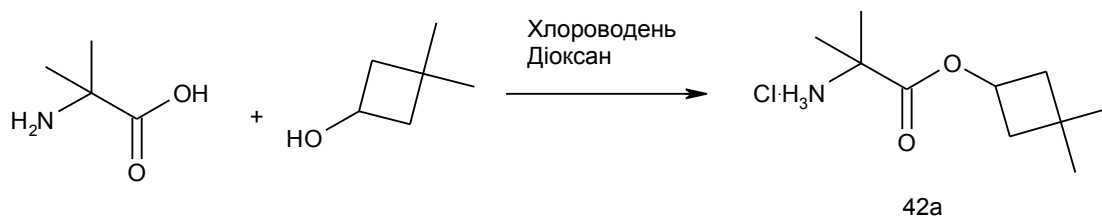
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (250 мг, 2,42 ммоль) у спіро[3.3]гептан-2-олі (0,671 мл, 4,85 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 3,03 мл, 12,1 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 5 діб.

Реакційну суміш охолоджували, і будь-яку тверду речовину видаляли фільтрацією. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 25 мл) і водою (25 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×25 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×25 мл), діетиловим ефіром (3×25 мл) і дихлорметаном (3×25 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 20 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 41a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,51 (м, 3H), 4,89 (п, J=7,1 Гц, 1H), 2,46 (м, 2H), 2,08-1,94 (м, 6H), 1,85-1,75 (м, 2H), 1,46 (с, 6H).



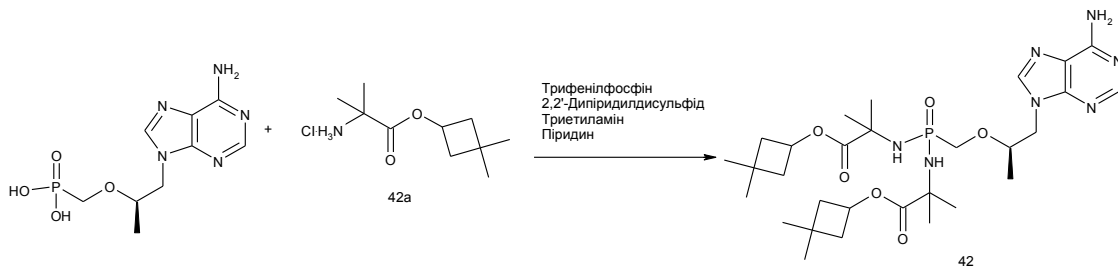
[00409] PMPA (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 41a (326 мг, 1,39 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (41). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 4,88-4,77 (м, 2H), 4,49 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,07-3,94 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,9, 8,3 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=12,9, 10,1 Гц, 1H), 2,48 (м, 4H), 2,12-1,95 (м, 12H), 1,95-1,80 (м, 4H), 1,54 (с, 3H), 1,47 (м, 6H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,65 (т, J=9,3 Гц). PXMC: MC m/z=646,55 [M+1]; t_R=1,413 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,205 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: A = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, B = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA. Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % B, 4,0 хв-5,0 хв 95 % B, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % B, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % B при 2 мл/хв.

Приклад 42: Біс(3,3-диметилциклобутил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (42)



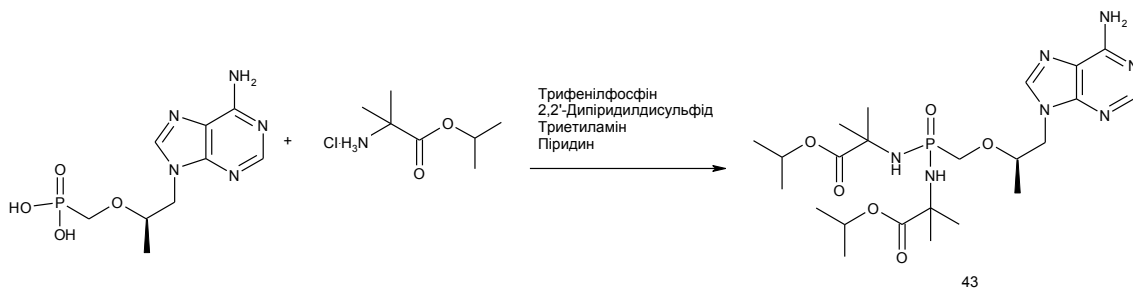
Синтез 3,3-диметилциклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (42a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (250 мг, 2,42 ммоль) у 3,3-диметилциклобутанолі (0,671 мл, 5,43 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 3,03 мл, 12,1 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °C протягом 5 діб. Реакційну суміш охолоджували, і будь-яку тверду речовину видаляли фільтрацією. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 25 мл) і водою (25 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×25 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×25 мл), діетиловим ефіром (3×25 мл) і дихлорметаном (3×25 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 20 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 42a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 5,04 (п, J=7,1 Гц, 1H), 2,22 (м, 2H), 1,94-1,79 (м, 2H), 1,47 (м, 6H), 1,15 (с, 3H), 1,13 (с, 3H).



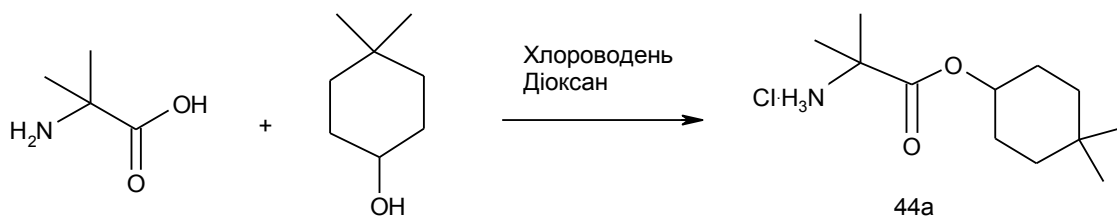
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 42а (309 мг, 1,39 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (42). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,42 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 5,10-5,00 (м, 1H), 5,00-4,93 (м, 1H), 4,49 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,32 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,07-3,93 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,8, 8,3 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,33-2,19 (м, 4H), 1,97-1,79 (м, 4H), 1,56 (с, 3H), 1,52-1,47 (м, 6H), 1,44 (с, 3H), 1,26 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,18 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,66 (т, J=9,2 Гц). РХМС: МС m/z=622,56 [M+1]; t_R=1,337 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ ХВ-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,057 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 43: Діізопропіл 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (43)



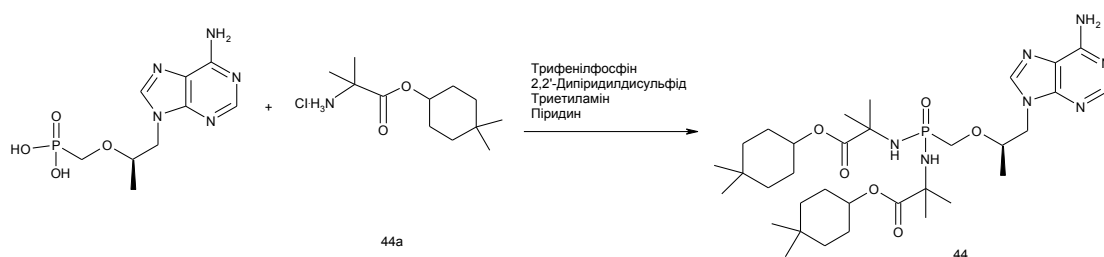
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і гідрохлорид ізопропіл 2-аміно-2-метилпропаноату (341 мг, 1,88 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Піридин відганяли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (43). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,11-5,01 (м, 1H), 5,01-4,93 (м, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,35 (д, J=12,2 Гц, 0,18H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,12 (д, J=11,6 Гц, 0,28H), 4,07-3,95 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,56 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,29 (д, J=2,5 Гц, 3H), 1,28-1,23 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,81 (т, J=9,3 Гц). РХМС: МС m/z=542,33 [M+1]; t_R=1,000 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ ХВ-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=2,411 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 44: Біс(4,4-диметилциклогексил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (44)



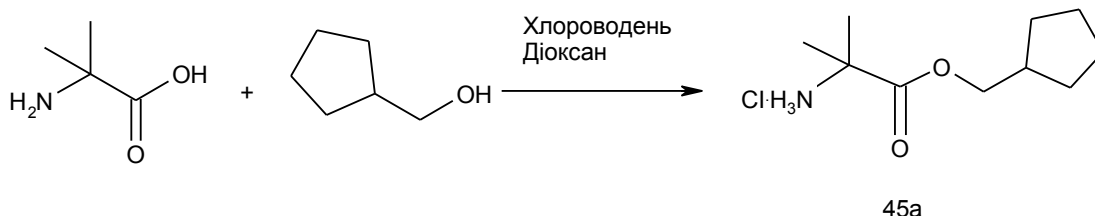
Синтез 4,4-диметилциклогексил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (44a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (500 мг, 2,42 ммоль) у 4,4-диметилциклогексанолі (2,15 мл, 13,6 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4Н, 6,06 мл, 24,2 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджували, і будь-яку тверду речовину видаляли фільтрацією. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×50 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×50 мл), діетиловим ефіром (3×50 мл) і дихлорметаном (3×50 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 44a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (с, 3H), 4,86-4,72 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,66-1,53 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 1,44-1,38 (м, 2H), 1,24 (м, 2H), 0,93 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).



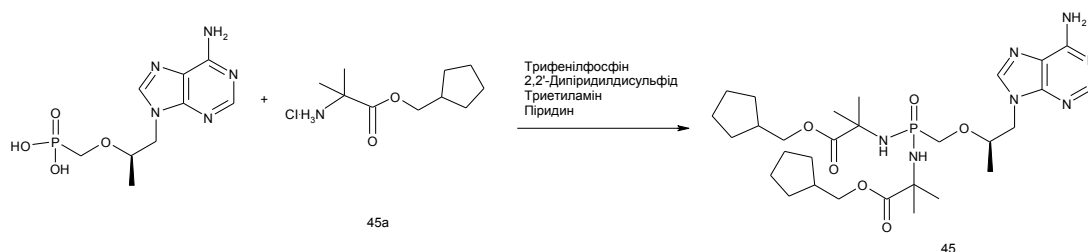
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (341 мг, 1,36 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 44a (341 мг, 1,36 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою градієнту 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (44). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,86-4,77 (м, 1H), 4,77-4,68 (м, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=12,8, 10,3 Гц, 1H), 1,87-1,70 (м, 4H), 1,70-1,60 (м, 4H), 1,58 (с, 3H), 1,55-1,45 (м, 10H), 1,43 (с, 3H), 1,38-1,28 (м, 4H), 1,26 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,01-0,92 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,85 (т, J=9,4 Гц). РХМС: МС m/z=678,61 [M+1]; t_R=1,512 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,507 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 45: Біс(циклопентилметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (45)



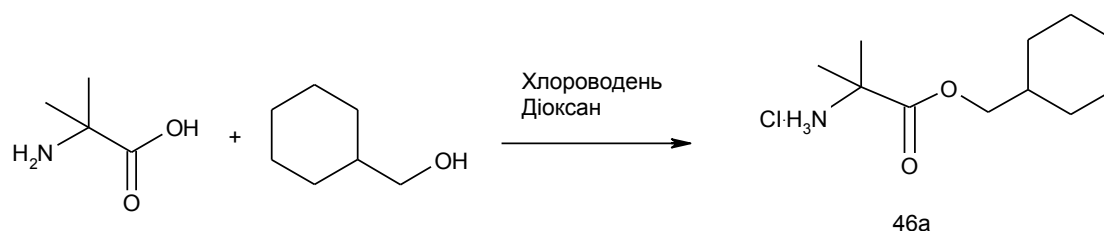
Синтез циклопентилметил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (45a)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,0 г, 9,99 ммоль) у циклопентилметанолі (4,9 мл, 40 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 12,5 мл, 49,9 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 3 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×100 мл), діетиловим ефіром (3×100 мл) і дихлорметаном (3×100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 45а. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (с, 4H), 4,07 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,20 (м, 1H), 1,79-1,66 (м, 2H), 1,66-1,51 (м, 4H), 1,49 (с, 6H), 1,25 (м, 2H).



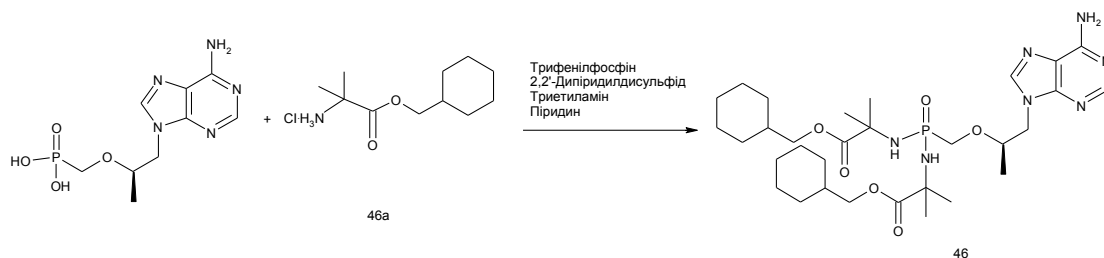
РМРА (100 мг, 0,384 ммоль), трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і проміжний продукт 45а (341 мг, 1,54 ммоль) суспендували в піридині (4 мл) під аргонном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 90 °С протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (45). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,14-3,94 (м, 5H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,3 Гц, 1H), 2,34-2,15 (м, 2H), 1,86-1,72 (м, 4H), 1,71-1,59 (м, 6H), 1,58 (м, 4H), 1,50 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,36-1,27 (м, 3H), 1,27 (с, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,86 (т, J=9,3 Гц). PXMC: MC m/z=622,48 [M+1]; t_R=1,327 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,065 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 46: Біс(циклогексилметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (46)



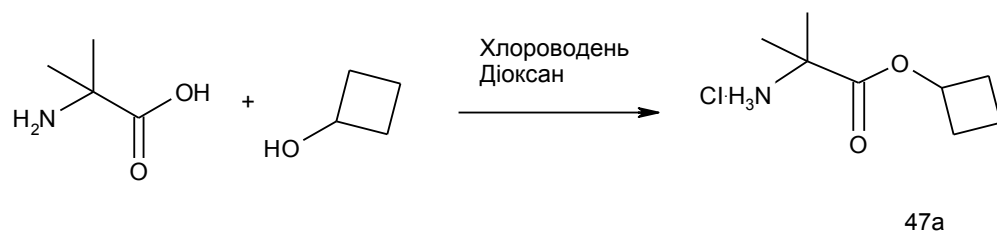
Синтез циклогексилметил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (46а)

Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,0 г, 9,70 ммоль) у циклогексанметанолі (4,79 мл, 34 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 12,1 мл, 48,5 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 5 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×100 мл), діетиловим ефіром (3×100 мл) і дихлорметаном (3×100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 46а. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 3,99 (д, J=6,2 Гц, 2H), 1,68 (м, 6H), 1,49 (с, 6H), 1,31-1,07 (м, 3H), 1,07-0,88 (м, 2H).



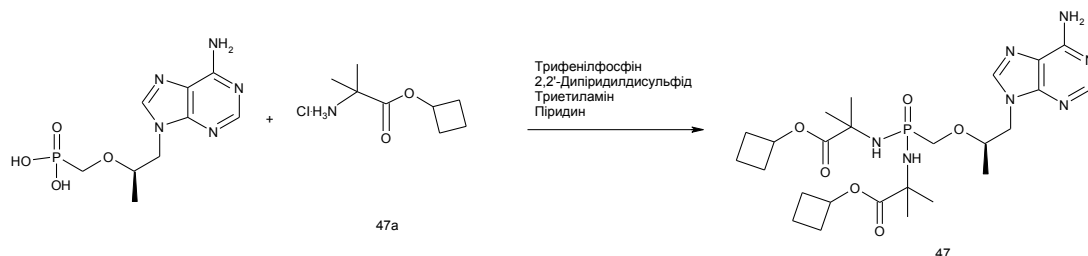
PMРА (100 мг, 0,384 ммоль) і проміжний продукт 46а (328 мг, 1,54 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 17 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ІSCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (46). ¹Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,37 (с, 1Н), 8,29 (с, 1Н), 4,46 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1Н), 4,30 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1Н), 4,06-3,86 (м, 5Н), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1Н), 3,55 (дд, J=12,9, 10,2 Гц, 1Н), 1,88-1,61 (м, 12Н), 1,58 (с, 3Н), 1,53-1,46 (м, 6Н), 1,44 (с, 3Н), 1,37-1,16 (м, 9Н), 1,12-0,94 (м, 4Н). ³¹Р ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,38 (п, J=9,4 Гц). РХМС: МС m/z=650,59 [M+1]; t_R=1,430 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ ХВ-C18 100А, 50×3,0 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,85 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,14 хв 100 % ацетонітрил, 2,14 хв-2,15 хв 100 %-10 % ацетонітрил, 2,15 хв-2,25 хв 10 % ацетонітрил при 1,8 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,351 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110А, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % ТФА, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % ТФА; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 47: Дидецилбутил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (47)



Синтез циклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (47а)

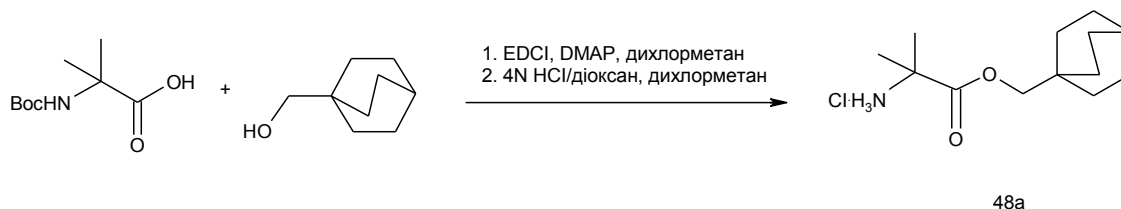
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (3,0 г, 29,1 ммоль) у циклобутанолі (20,7 мл, 233 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 36,3 мл, 145 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували, і будь-яку тверду речовину видаляли фільтрацією. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×100 мл), діетиловим ефіром (3×100 мл) і дихлорметаном (3×100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 50 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (20 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 47а. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (с, 3Н), 5,06-4,94 (м, 1Н), 2,39-2,25 (м, 2Н), 2,17-2,01 (м, 2Н), 1,85-1,71 (м, 1Н), 1,71-1,59 (м, 1Н), 1,48 (с, 6Н).



PMРА (200 мг, 0,696 ммоль) і проміжний продукт 47а (547 мг, 3,48 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (688 мг, 2,79 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (614 мг, 2,79 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,950 мкл, 7,05 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом

18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (47). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,07-4,99 (м, 1H), 4,99-4,91 (м, 1H), 4,41 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,32 (д, J=12,0 Гц, 0,87H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,5 Гц, 1H), 4,07 (д, J=11,4 Гц, 0,92H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,79 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,44-2,29 (м, 4H), 2,19-1,99 (м, 4H), 1,91-1,76 (м, 2H), 1,76-1,60 (м, 2H), 1,56 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,82 (к, J=10,4, 9,5 Гц). PXMC: MC m/z=566,21 [M+1]; t_R=1,253 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,468 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: A = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, B = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % B, 4,0 хв-5,0 хв 95 % B, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % B, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % B при 2 мл/хв.

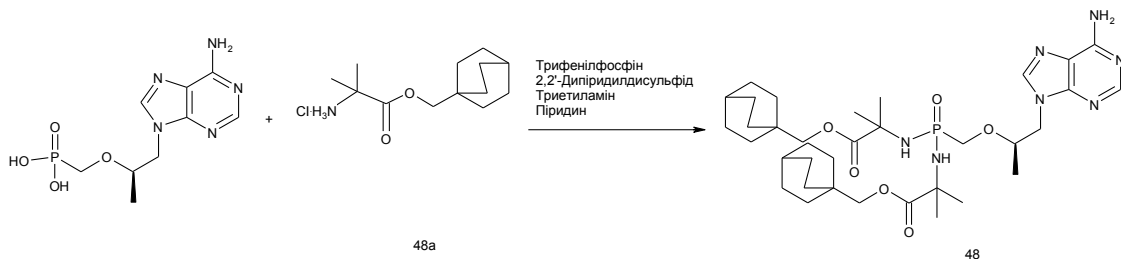
Приклад 48: Біс(біцикло[2.2.2]октан-1-ілметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (48)



Синтез біцикло[2.2.2]октан-1-ілметил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (48a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), 1-біцикло[2.2.2]октанілметанол (875 мг, 6,24 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 16 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

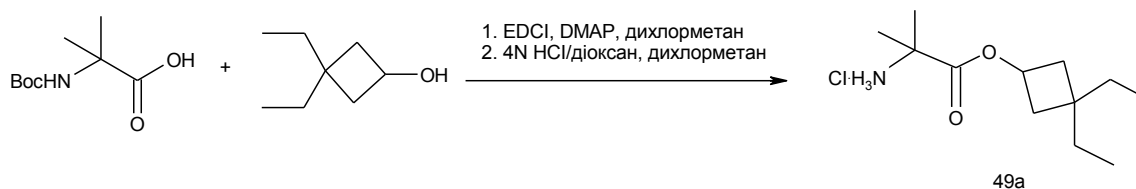
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 90 хв розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 48a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H), 3,79 (с, 2H), 1,61-1,50 (м, 7H), 1,49 (с, 6H), 1,42-1,34 (м, 6H).



PMRA (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 48a (328 мг, 1,25 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (344 мг, 1,39 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргон. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (48). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J=12,1 Гц, 0,29H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=11,5 Гц, 0,37H), 4,03-3,92 (м, 1H), 3,86-3,64 (м, 6H), 3,56 (дд, J=12,8, 10,3 Гц, 1H), 1,69-1,53 (м, 17H), 1,49 (д, J=5,2 Гц, 6H), 1,48-1,37 (м, 15H), 1,25 (д, J=6,1 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,84 (к, J=10,5, 9,6 Гц). PXMC: MC m/z=702,25 [M+1]; t_R=1,680 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18

100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,582$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

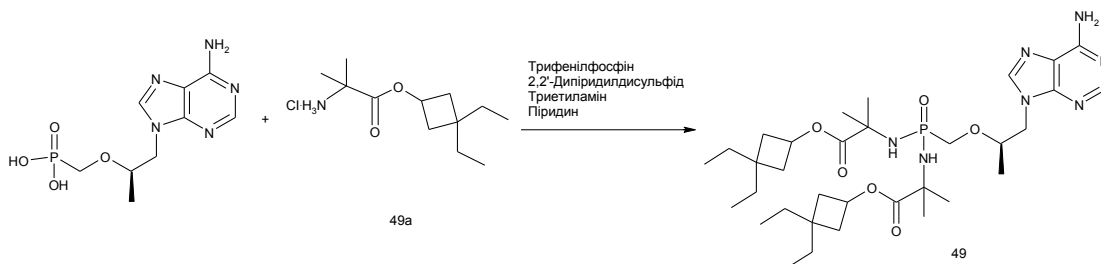
Приклад 49: Біс(3,3-диетилциклобутил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (49)



Синтез 3,3-диетилциклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (49a)

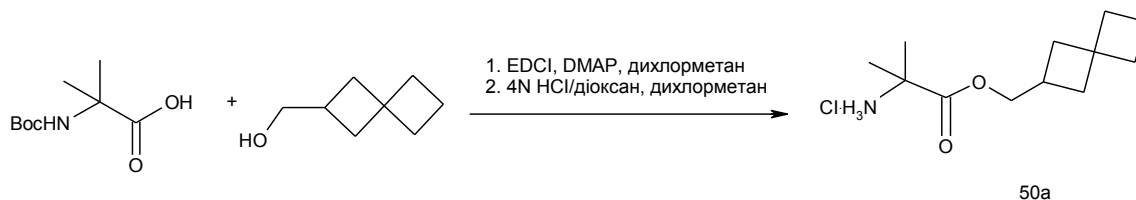
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), 3,3-диетилциклобутанол (875 мг, 6,83 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (2830 мг, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 18 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 90 хв розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 49a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,56 (с, 3H), 5,07-4,88 (м, 1H), 2,26-2,14 (м, 2H), 1,85-1,71 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,46-1,40 (м, 4H), 0,80-0,73 (м, 6H).



PMRA (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 49a (366 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 16 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (49). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,06-4,95 (м, 1H), 4,95-4,90 (м, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,36 (д, J=12,1 Гц, 0,06H) 4,26 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=11,5 Гц, 0,06H), 4,05-3,92 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,32-2,16 (м, 4H), 1,85-1,67 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,54-1,43 (м, 14H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,90-0,81 (м, 6H), 0,81-0,72 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,75 (т, J=9,2 Гц, 1P). PХМС: МС $m/z=678,18$ [M+1]; $t_R=1,600$ хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ -C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,470$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

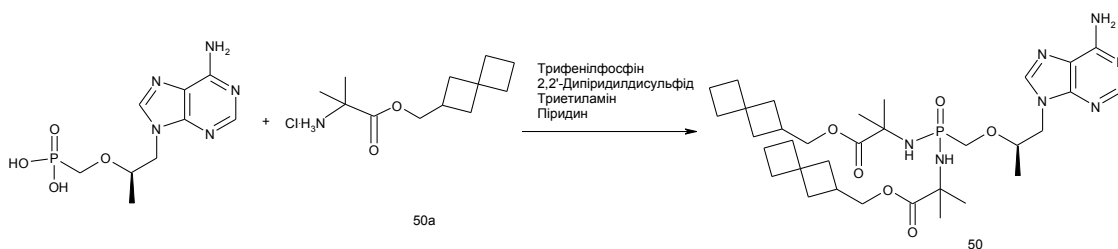
Приклад 50: Біс(спіро[3.3]гептан-2-ілметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (50)



Синтез спіро[3.3]гептан-2-ілметил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (50a)

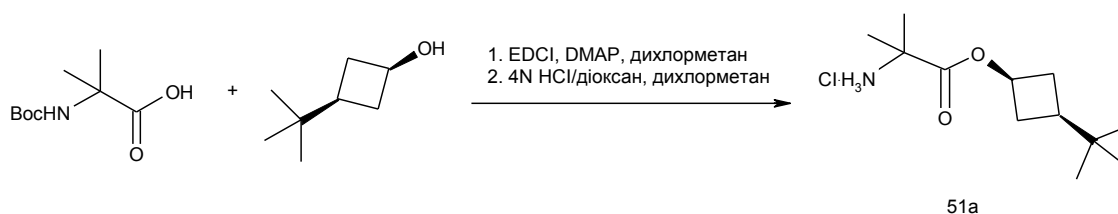
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), спіро[3.3]гептан-2-ілметанол (1313 мг, 10,4 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,7 г, 22,1 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (4,25 г, 22,1 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 90 хвилин розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 90 хв розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 50a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 3H), 4,12 (д, J=6,6 Гц, 2H), 2,44 (м, 1H), 2,10-2,01 (м, 2H), 2,01-1,96 (м, 2H), 1,92-1,84 (м, 2H), 1,81-1,70 (м, 4H), 1,48 (с, 6H).



PMPA (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 50a (363 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 16 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (50). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,19-3,92 (м, 5H), 3,80 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,59-2,36 (м, 2H), 2,18-1,97 (м, 8H), 1,97-1,87 (м, 4H), 1,87-1,70 (м, 8H), 1,57 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,72 (т, J=9,2 Гц). PXMC: MC m/z=674,19 [M+1]; t_R=1,600 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,41 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 51: Біс((1S, 3S)-3-(трет-бутил)циклобутил) 2,2'-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))біс(2-метилпропаноат) (51)

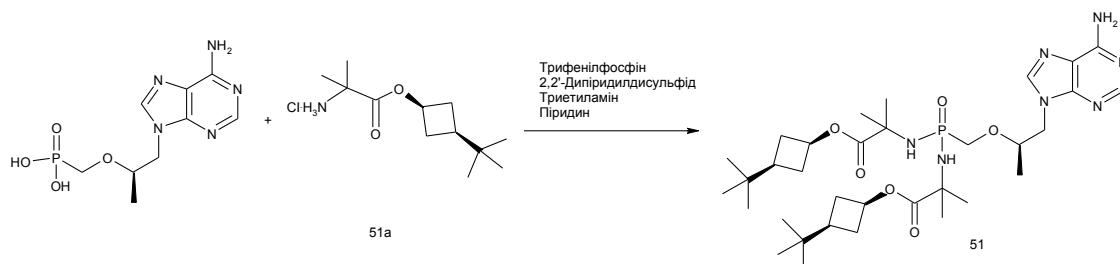


Синтез (1S, 3S)-3-(трет-бутил)циклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (51a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), (1S,3S)-3-(трет-бутил)циклобутан-1-ол (875 мг, 6,83 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 45 хвилин

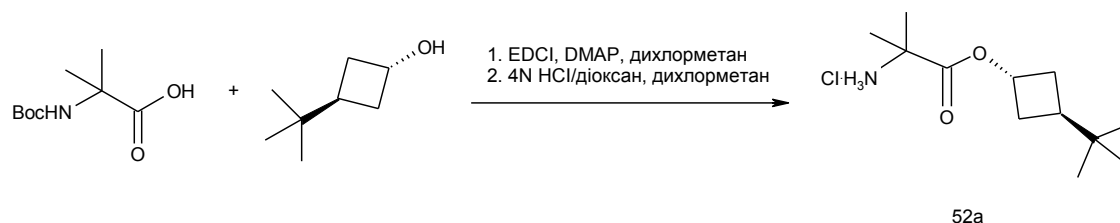
розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 51a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,46 (с, 3H), 4,84 (п, J=7,4 Гц, 1H), 2,25 (м, 2H), 1,87-1,65 (м, 3H), 1,46 (с, 6H), 0,82 (с, 9H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 51a (366 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 21 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (51). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,08 (с, 0,10H), 4,87-4,80 (м, 1H), 4,80-4,71 (м, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,35 (д, J=12,0 Гц, 0,07H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,11 (д, J=11,4 Гц, 0,12H), 4,03-3,93 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,9, 8,4 Гц, 1H), 3,53 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 2,38-2,18 (м, 4H), 1,89-1,68 (м, 6H), 1,57 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,46 (с, 3H), 1,41 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,85 (с, 9H), 0,84 (с, 9H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,71 (т, J=9,2 Гц). PXMC: MC m/z =678,18 [M+1]; t_R =1,647 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ -C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтової кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R =3,504 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

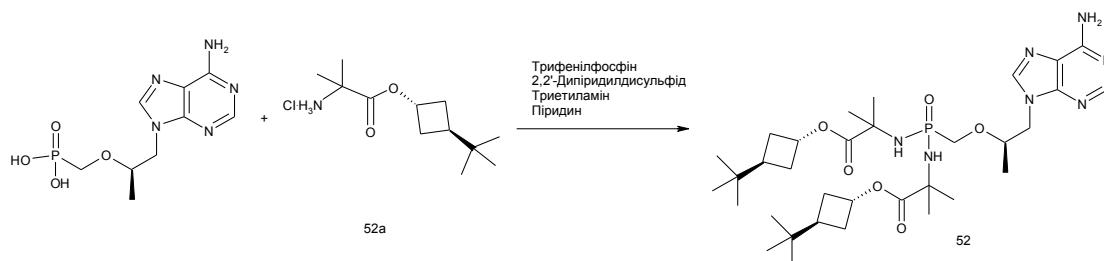
Приклад 52: Біс((1R, 3R)-3-(трет-бутил)циклобутил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (52)



Синтез (1R, 3R)-3-(трет-бутил)циклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (52a)

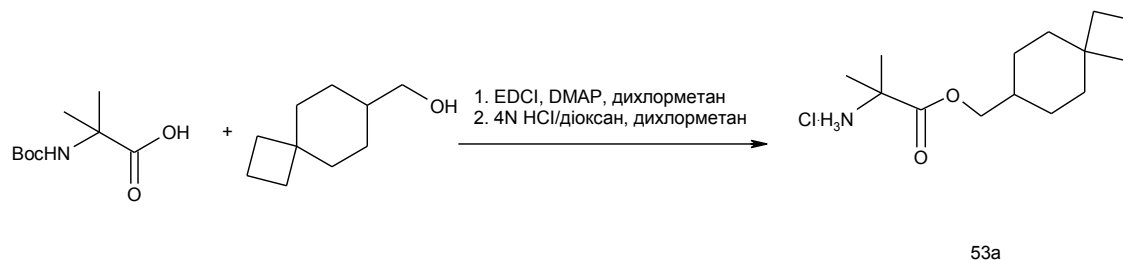
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), (1R, 3R)-3-(трет-бутил)циклобутан-1-ол (1,14 мг, 8,86 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,7 г, 22,1 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (4,2 г, 22,1 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 3 доби розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 90 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 52a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 3H), 5,02-4,88 (м, 1H), 2,35-2,18 (м, 3H), 2,15-1,97 (м, 2H), 1,48 (с, 6H), 0,83 (с, 9H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 52a (366 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 21 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (52). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,99-4,94 (м, 1H), 4,94-4,89 (м, 1H), 4,47-4,35 (м, 1,32H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,16-4,12 (м, 0,41H), 4,04-3,95 (м, 1H), 3,86-3,76 (м, 1H), 3,62-3,49 (м, 1H), 2,34-2,19 (м, 6H), 2,18-1,99 (м, 4H), 1,59 (с, 3H), 1,51 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,87 (с, 9H), 0,86 (с, 9H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,75 (т, J=9,4 Гц). РХМС: МС m/z=678,14 [M+1]; t_R=1,627 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСН при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,468 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

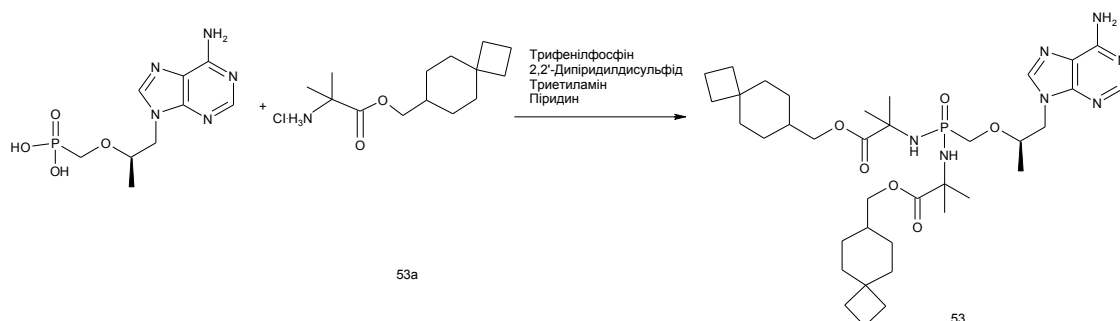
Приклад 53: Біс(спіро[3.5]нонан-7-ілметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (53)



Синтез спіро[3.5]нонан-7-ілметил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (53a)

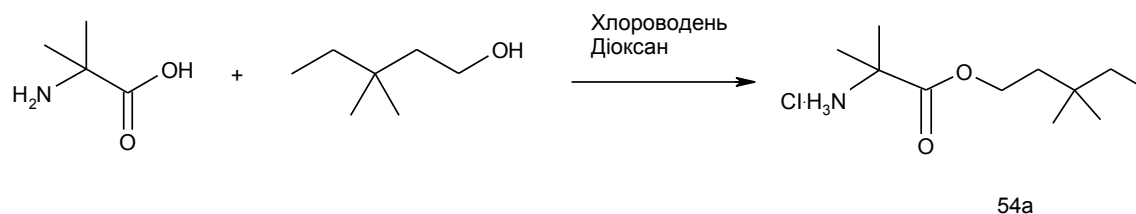
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (2,0 г, 9,84 ммоль), спіро[3.5]нонан-7-ілметанол (1,75 г, 11,3 ммоль), 4-диметиламінопіридин (3,6 г, 29,5 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (5,65 г, 29,5 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через декілька діб розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 12,3 мл, 49,2 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 53a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H), 3,99 (д, J=6,0 Гц, 2H), 1,88-1,77 (м, 2H), 1,74 (м, 2H), 1,70-1,62 (м, 4H), 1,62-1,50 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,22 (м, 2H), 1,00 (м, 2H).



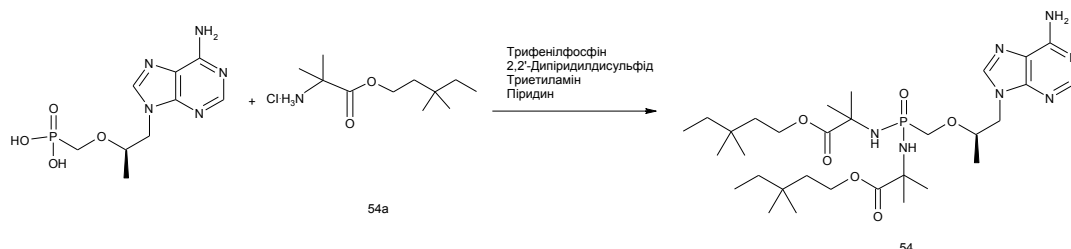
РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 53a (404 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 21 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (53). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48-4,35 (м, 1,54H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=11,6, 1,5 Гц, 0,46H), 4,06-3,92 (м, 4H), 3,92-3,85 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,94-1,82 (м, 4H), 1,82-1,65 (м, 11H), 1,65-1,52 (м, 10H), 1,50 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,43 (с, 3H), 1,35-1,15 (м, 7H), 1,15-0,97 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,77 (к, J=10,3, 9,7 Гц). PXMC: MC m/z=730,2 [M+1]; t_R=1,800 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,955 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 54: Біс(3,3-диметилпентил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (54)



Синтез 3,3-диметилпентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (54a)

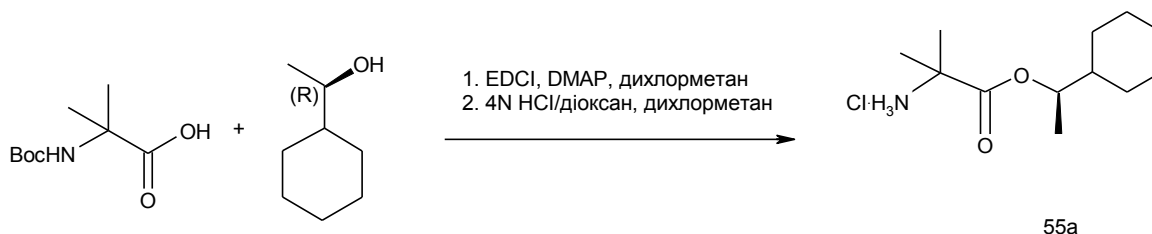
Суспендували 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (0,50 г, 4,85 ммоль) у 3,3-диметилпентан-1-олі (2,08 мл, 14,5 ммоль) і розчині хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,06 мл, 24,2 ммоль). Суміш нагрівали при 65 °С протягом 3 діб. Реакційну суміш охолоджували, і будь-яку тверду речовину видаляли фільтрацією. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 100 мл) і водою (100 мл). Органічну фазу екстрагували водою (2×100 мл). Об'єднані водні фази промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 3×100 мл), діетиловим ефіром (3×100 мл) і дихлорметаном (3×100 мл). Будь-який залишок розчинника у водній фазі видаляли, і об'єм зменшували до 10 мл при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (8 мл) і піддавали ліофілізації, отримуючи проміжний продукт 54a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,57 (м, 3H), 4,21 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,54 (т, J=7,3 Гц, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,24 (к, J=7,5 Гц, 2H), 0,87 (с, 6H), 0,81 (т, J=7,5 Гц, 3H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 54a (349 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім

піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 20 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (54). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,33-4,08 (м, 5H), 4,05-3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,1 Гц, 1H), 1,65-1,53 (м, 7H), 1,49 (д, J=4,8 Гц, 6H), 1,42 (с, 3H), 1,35-1,27 (м, 4H), 1,25 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,92 (с, 6H), 0,91 (с, 6H), 0,90-0,82 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,80 (т, J=9,2 Гц). РХМС: МС m/z=654,19 [M+1]; t_R=1,617 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,416 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

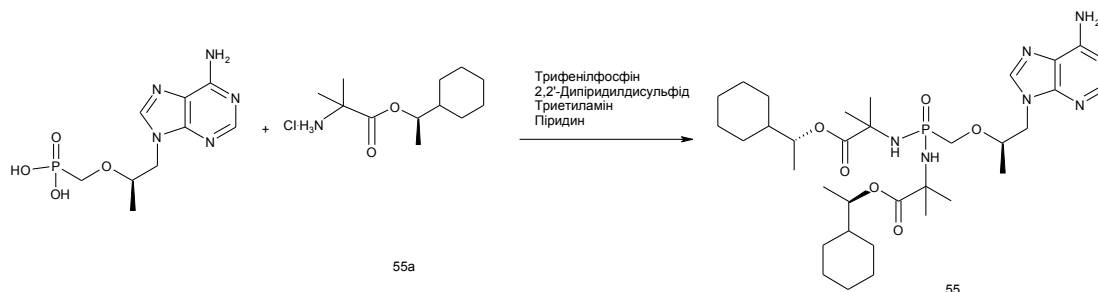
Приклад 55: Біс((R)-1-циклогексилетил) (2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (55)



Синтез (R)-1-циклогексилетил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (55a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), (R)-1-циклогексилетан-1-ол (757 мг, 5,90 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 19 години розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

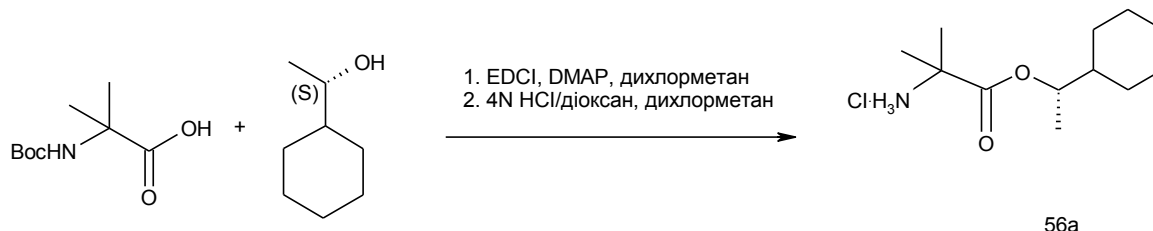
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 2 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 55a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,46 (с, 3H), 4,74 (п, J=6,3 Гц, 1H), 1,81-1,69 (м, 4H), 1,69-1,54 (м, 3H), 1,47 (м, 7H), 1,29-1,11 (м, 4H), 1,11-0,83 (м, 2H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 55a (366 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (55). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,32 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,78 (п, J=6,4 Гц, 1H), 4,70 (п, J=6,3 Гц, 1H), 4,48-4,35 (м, 1,56H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16 (дд, J=11,4, 1,2 Гц, 0,62H), 4,09-3,94 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4

Гц, 1H), 3,58 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,90-1,63 (м, 11H), 1,60 (с, 3H), 1,58-1,40 (м, 11H), 1,36-1,13 (м, 14H), 1,13-0,93 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,74 (к, J=10,4, 9,8 Гц). РХМС: МС m/z=678,21 [M+1]; t_R=1,650 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСН при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,534 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

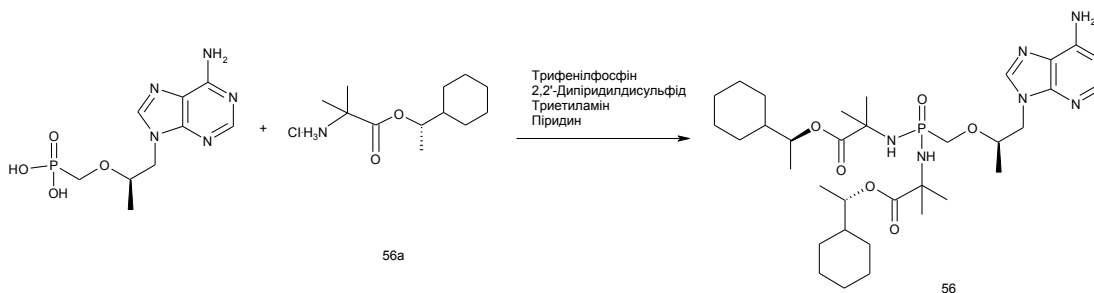
Приклад 56: Біс((S)-1-циклогексилетил (2,2'-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))біс(2-метилпропаноат) (56)



Синтез (S)-1-циклогексилетил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (56a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), (S)-1-циклогексилетан-1-ол (757 мг, 5,90 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 19 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 2 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 56a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,44 (с, 3H), 4,74 (п, J=6,3 Гц, 1H), 1,81-1,67 (м, 4H), 1,67-1,55 (м, 3H), 1,55-1,35 (м, 7H), 1,31-1,11 (м, 4H), 1,11-0,83 (м, 2H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 56a (366 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ІSCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (56). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,82-4,62 (м, 2H), 4,47-4,36 (м, 1,71H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,18 (д, J=11,8 Гц, 0,83H), 4,07-3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,7 Гц, 1H), 3,56 (дд, J=12,8, 9,9 Гц, 1H), 1,89-1,61 (м, 11H), 1,57 (с, 3H), 1,55-1,45 (м, 7H), 1,43 (с, 3H), 1,33-1,13 (м, 14H), 1,13-0,90 (м, 5H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,71 (п, J=10,5, 9,7 Гц). РХМС: МС m/z=678,20 [M+1]; t_R=1,657 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ-C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСН при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,527 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-



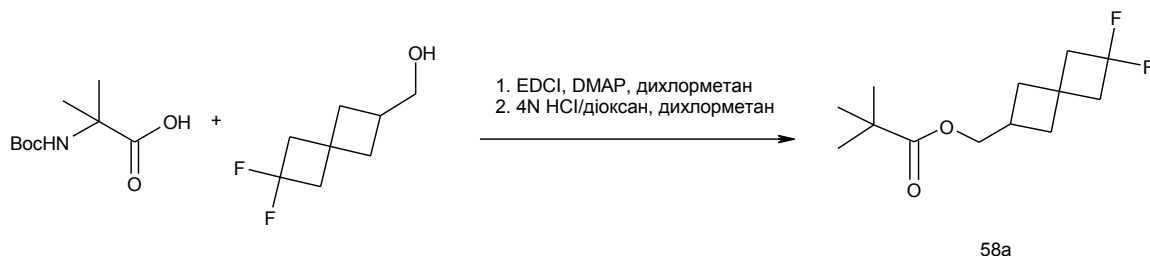
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), диспіро[3.1.3.6.14]декан-2-ілметанол (1,47 г, 8,86 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,7 г, 22,1 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (4,2 г, 22,1 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 16 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

Трифенілфосфін
 2,2'-Діпіридилдисульфід
 Триетиламін
 Піридин

57a

57

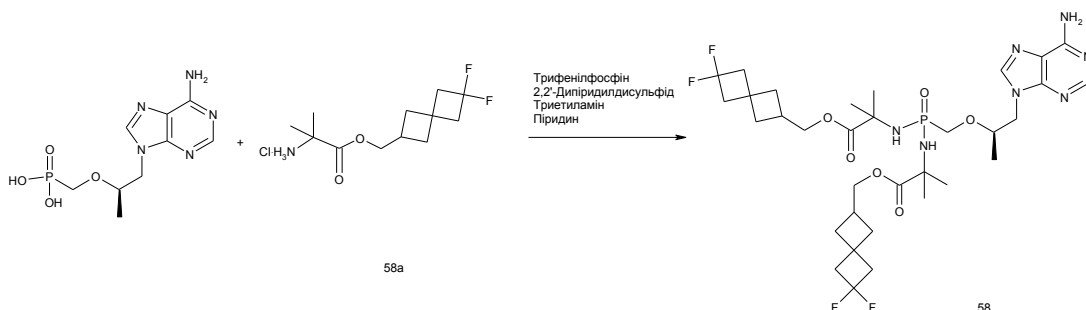
Приклад 58: Біс((6,6-дифтороспіро[3.3]гептан-2-іл)метил)
2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропанойат) (58)



Синтез (6,6-дифторспіро[3.3]гептан-2-іл)метил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (58a)

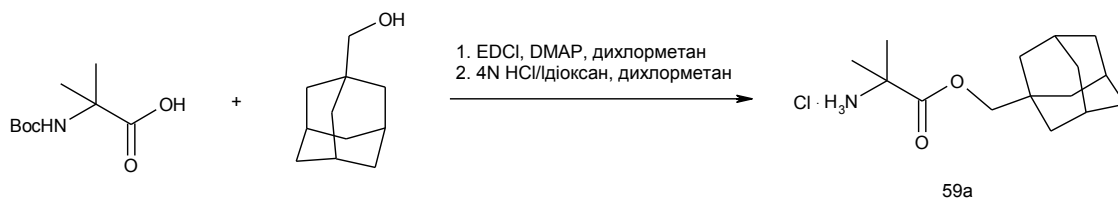
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,5 г, 7,38 ммоль), (2,2-дифторспіро[3.3]гептан-6-іл)метанол (1,47 г, 9,08 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,7 г, 22,1 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (4,2 г, 22,1 ммоль) в дихлорметані (10 мл). Через 16 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 9,2 мл, 36,9 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 58a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,57 (с, 3H), 4,14 (д, J=6,5 Гц, 2H), 2,75-2,58 (м, 2H), 2,58-2,52 (м, 3H), 2,23-2,10 (м, 2H), 2,03-1,91 (м, 2H), 1,48 (с, 6H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6) δ -89,58 (п, J=12,6 Гц).



PMRA (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 58a (416 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (58). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,27 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,22-4,02 (м, 4H), 4,02-3,93 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,69-2,54 (м, 6H), 2,54-2,41 (м, 4H), 2,27-2,12 (м, 4H), 2,04-1,86 (м, 4H), 1,57 (с, 3H), 1,50 (с, 3H), 1,47 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,77 (т, J=9,4 Гц). ^{19}F ЯМР (376 МГц, метанол- d_4) δ -92,77 (пд, J=12,4, 4,8 Гц). PXMC: MC m/z=746,23 [M+1]; t_R =1,467 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R =3,072 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

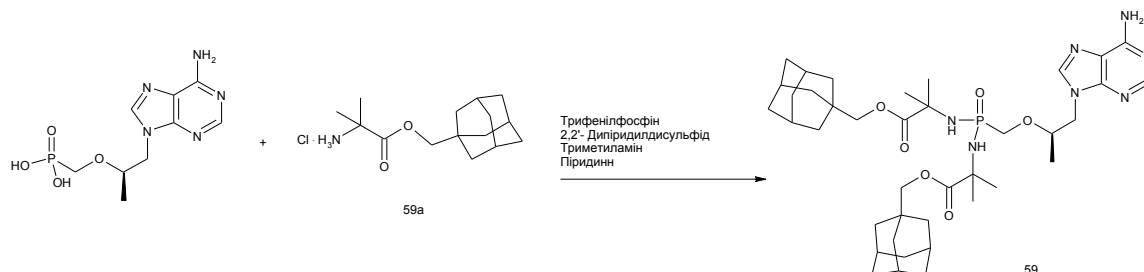
Приклад 59: Біс(((1S,3S)-адамантан-1-іл)метил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (59)



Синтез 1-адамантилметил-2-аміно-2-метил-пропаноат гідрохлориду (59a)

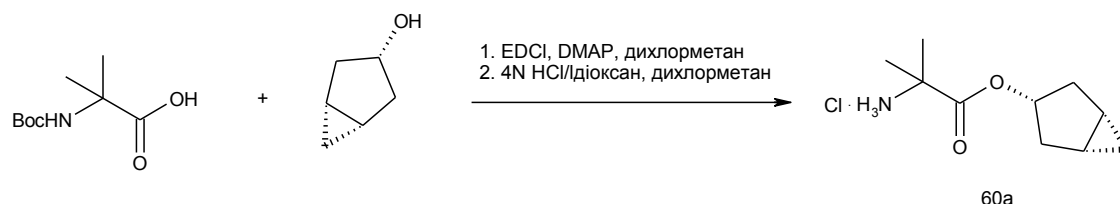
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (2,0 г, 9,84 ммоль), 1-адамантилметанол (1,96 г, 11,8 ммоль), 4-диметиламінопіридин (3,6 г, 29,5 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (5,6 г, 29,5 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 1 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 12,3 мл, 49,2 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 59a. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,54 (с, 3H), 3,78 (с, 2H), 2,00 - 1,91 (м, 3H), 1,77 - 1,60 (м, 6H), 1,53 (м, 6H), 1,50 (с, 6H).



PMRA (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 59a (416 мг, 1,37 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °C протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (59). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,48 - 4,36 (м, 1,34H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,2 Гц, 1H), 4,16 (д, J=11,5 Гц, 0,42H), 4,06 - 3,95 (м, 1H), 3,88 - 3,63 (м, 5H), 3,57 (дд, J=12,7, 10,3 Гц, 1H), 2,03 - 1,92 (м, 6H), 1,85 - 1,74 (м, 6H), 1,74 - 1,64 (м, 6H), 1,63 - 1,58 (м, 9H), 1,58 - 1,54 (м, 6H), 1,54 - 1,49 (м, 6H), 1,46 (с, 3H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,78 (т, J=9,8 Гц). РХМС: МС m/z =754,33 [M+1]; t_R =1,825 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R =3,948 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

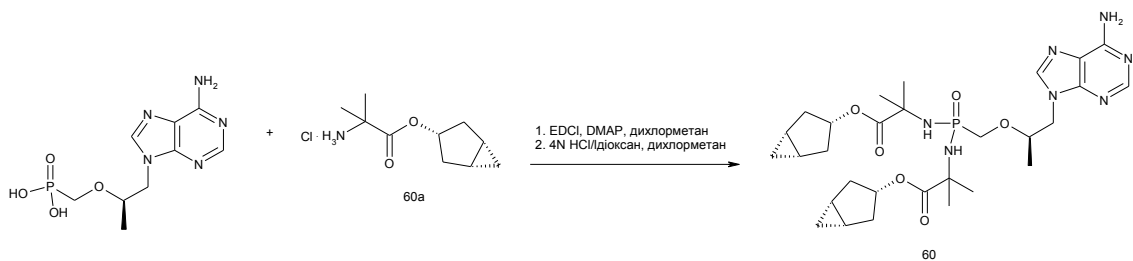
Приклад 60: Ди((1R,3R,5S)-біцикло[3.1.0]гексан-3-іл) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (60)



Синтез (1R,3R,5S)-біцикло[3.1.0]гексан-3-іл 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (60a)

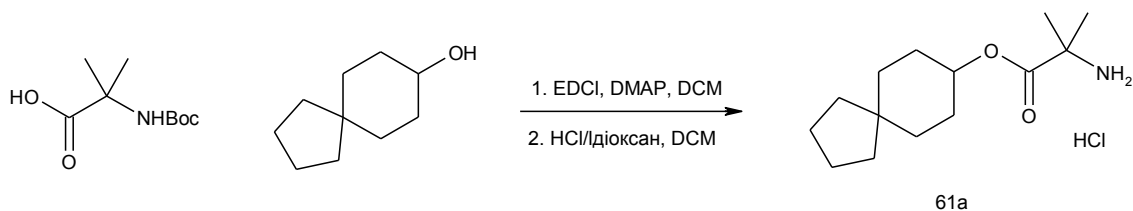
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (5,0 г, 24,6 ммоль), (1R,5S)-біцикло[3.1.0]гексан-3-ол (2,89 г, 29,5 ммоль), 4-диметиламінопіридин (6,01 г, 29,5 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (9,4 г, 49,2 ммоль) у дихлорметані (20 мл). Через 2 год. розбавляли реакційну суміш DCM (20 мл). Розчин промивали водою (3×20 мл), насиченим розчином хлориду амонію (20 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 15,3 мл, 61,0 ммоль). Через 90 хв розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 60a.



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 60a (322 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (60). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,28 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 5,26 (т, J=6,8 Гц, 1H), 5,19 (т, J=6,8 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,04 - 3,94 (м, 1H), 3,80 (дд, J=12,8, 8,5 Гц, 1H), 3,54 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,32 - 2,12 (м, 5H), 1,90 - 1,77 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,45 (с, 3H), 1,43 (с, 4H), 1,38 (с, 3H), 1,37 - 1,29 (м, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,58 - 0,46 (м, 2H), 0,38 - 0,34 (м, 1H), 0,33 - 0,30 (м, 1H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,90 (т, J=9,4 Гц). РХМС: МС m/z=618,09 [M+1]; t_R=1,360 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСН при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,756 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

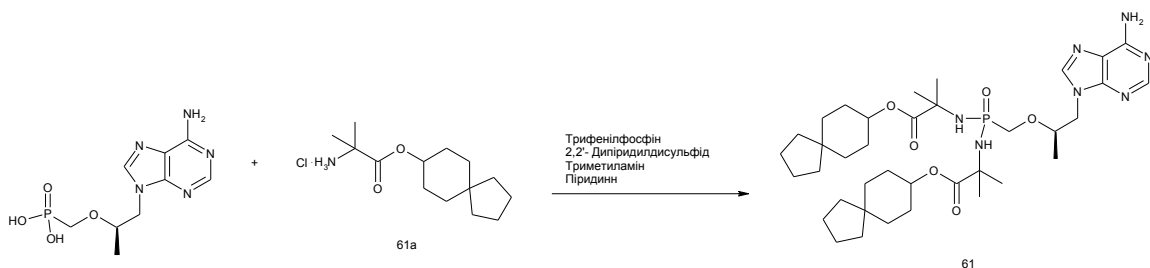
Приклад 61: Ди(спіро[4.5]декан-8-іл) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (61)



Синтез спіро[4.5]декан-8-іл-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (61a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), спіро[4.5]декан-8-олу (835 мг, 5,41 ммоль), 4-диметиламінопіридину (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметилпропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 20 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

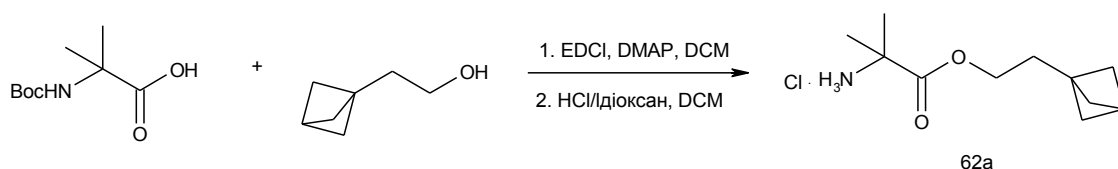
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 годину розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 61a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (с, 3H), 4,81 (м, 1H), 1,75 (м, 2H), 1,63 - 1,48 (м, 7H), 1,47 (с, 6H), 1,43 - 1,27 (м, 7H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 61a (404 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім

піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 24 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (61). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,23 (с, 1H), 4,85 - 4,77 (м, 1H), 4,77 - 4,67 (м, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,37 (д, J=12,0 Гц, 0,83H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,13 (д, J=11,4 Гц, 0,85H), 4,03 - 3,96 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,87 - 1,69 (м, 4H), 1,69 - 1,51 (м, 18H), 1,51 - 1,48 (м, 6H), 1,48 - 1,28 (м, 16H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,80 (к, J=10,4 Гц). РХМС: МС m/z=730,20 [M+1]; t_R=1,790 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСН при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,823 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

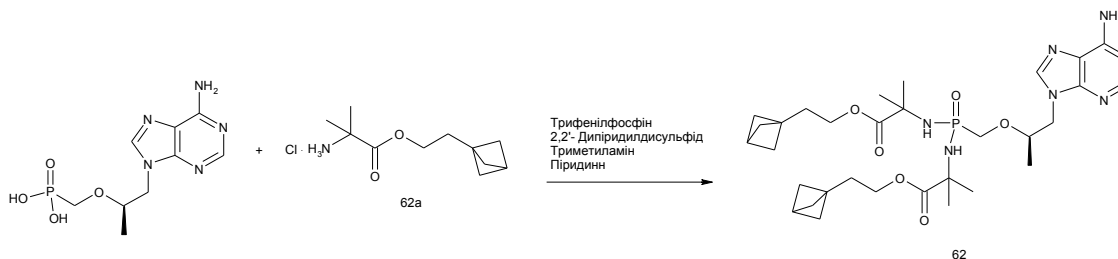
Приклад 62: Біс(2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (62)



Синтез 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (62a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,8 г, 8,86 ммоль), 2-(біцикло[1.1.1]пентан-1-іл)етан-1-ол (993 мг, 8,86 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,1 г, 17,7 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (3,4 г, 17,7 ммоль) у дихлорметані (10 мл). Через 90 хв розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3×10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

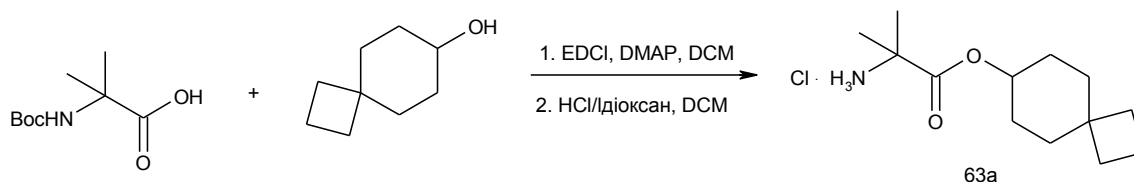
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 11,1 мл, 44,3 ммоль). Через 90 хв розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 62a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,56 (с, 3H), 4,16 (т, J=6,3 Гц, 2H), 2,47 (с, 1H), 1,77 (т, J=6,2 Гц, 2H), 1,70 (с, 6H), 1,48 (с, 6H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 62a (343 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2×10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргоном. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 °С протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3×10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (62). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,29 (с, 1H), 8,24 (с, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,5, 7,4 Гц, 1H), 4,22 - 4,03 (м, 4H), 4,03 - 3,92 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,55 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 2,46 (с, 1H), 2,45 (с, 1H), 1,84 - 1,76 (м, 2H), 1,75 (м, 7H), 1,73 (м, 7H), 1,57 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,42 (с, 3H), 1,25 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 20,78 (т, J=9,2 Гц). РХМС: МС m/z=646,11 [M+1]; t_R=1,537 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою,

вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,115$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

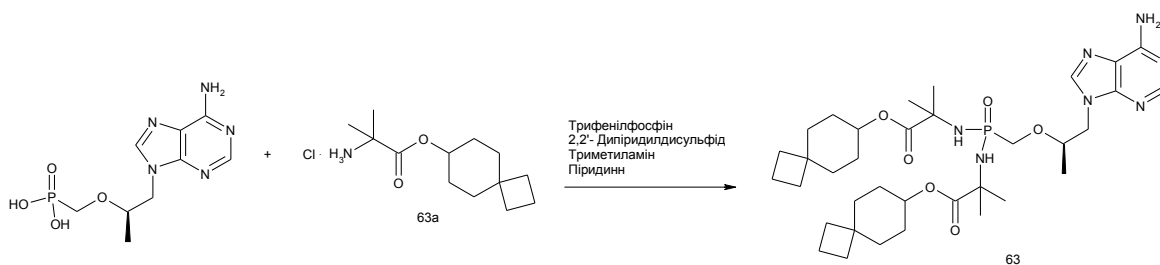
Приклад 63: Ди(спіро[3.5]нонан-7-іл) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (63)



Синтез спіро[3.5]нонан-7-іл 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (63а)

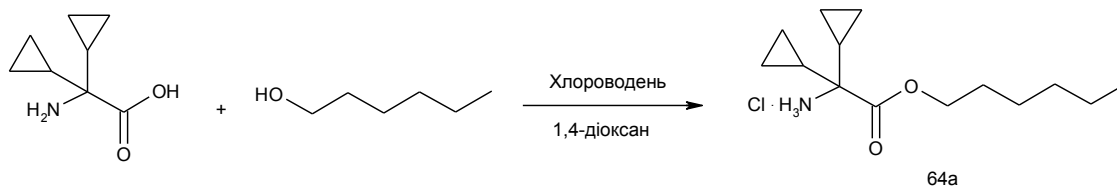
Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (2,9 г, 14,3 ммоль), спіро[3.5]нонан-7-олу (2,0 г, 14,3 ммоль), 4-диметиламінопіридину (2,6 г, 21,4 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N,N-диметил-пропан-1-аміну (4,1 г, 21,4 ммоль) у дихлорметані (25 мл). Через 18 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3 $\times$ 10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 17,8 мл, 71,3 ммоль). Через 3 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин, отримуючи проміжний продукт 63а. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,50 (с, 3H), 4,77 (д, J=8,4 Гц, 1H), 1,94 - 1,77 (м, 2H), 1,77 - 1,60 (м, 8H), 1,57 - 1,34 (м, 10H).



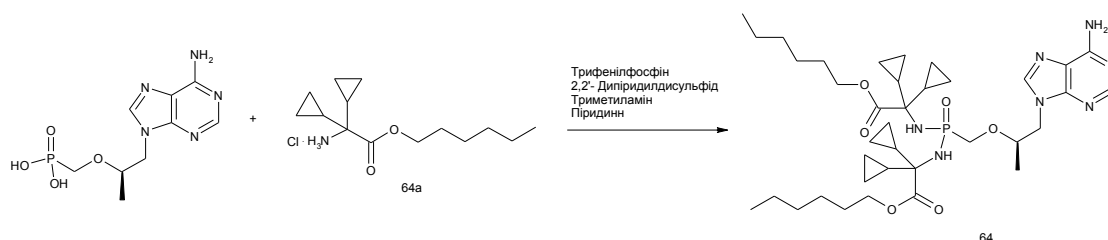
РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 63а (384 мг, 1,39 ммоль) азеотропно переганяли з толуолом (2 $\times$ 10 мл). Додавали трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) і 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль), і потім піридин (4 мл) під аргонем. Додавали триетиламін (0,475 мкл, 3,48 ммоль). Суміш нагрівали при 90 $^{\circ}\text{C}$ протягом 18 год. Піридин видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з толуолом (3 $\times$ 10 мл). Залишок пропускали через насадку з діоксидом кремнію з використанням картриджа ISCO, завантаженого твердим адсорбентом, за допомогою 40 %, і потім 100 % етилацетату/гексанів. Речовину, що залишалася на картриджі із завантаженням твердим адсорбентом, піддавали флеш-хроматографії (0-20 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 $\times$ 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (63). ^1H ЯМР (400 МГц, метанол- d_4) δ 8,31 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 7,20 (с, 0,09H), 4,81 - 4,73 (м, 1H), 4,73 - 4,64 (м, 1H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,36 (д, J=12,0 Гц, 0,05H), 4,27 (дд, J=14,5, 7,3 Гц, 1H), 4,12 (д, J=11,5 Гц, 0,05H), 4,05 - 3,95 (м, 1H), 3,81 (дд, J=12,8, 8,4 Гц, 1H), 3,57 (дд, J=12,8, 10,2 Гц, 1H), 1,97 - 1,82 (м, 4H), 1,82 - 1,62 (м, 16H), 1,57 (с, 3H), 1,54 - 1,44 (м, 13H), 1,44 - 1,36 (м, 4H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, метанол- d_4) δ 20,74 (т, J=9,4 Гц). PXMC: MC $m/z=702,22$ [$M+1$]; $t_R=1,703$ хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 $\times$ 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,557$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 64: Дигексил 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2,2-дигексипропілацетат) (64)



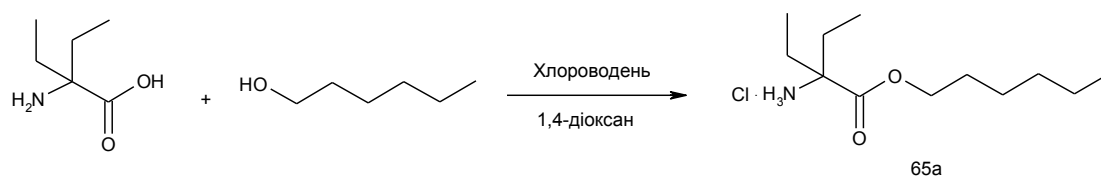
Синтез гексил 2-аміно-2,2-дициклопропілацетат гідрохлориду (64a)

Розчиняли 2-аміно-2,2-дициклопропілоцтову кислоту (2 г, 10,4 ммоль) і 1-гексанол (5,3 г, 52,2 ммоль) у 4N HCl у 1,4-діоксані (13 мл, 52 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 64a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,43 (шс, 3H), 4,16 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,69 - 1,51 (м, 2H), 1,43 - 1,23 (м, 5H), 1,21 - 1,05 (м, 3H), 0,92 - 0,81 (м, 3H), 0,77 - 0,42 (м, 8H). PXMC: MC m/z=240,2 [M+1], t_R=0,70 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв.



PMRA (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 64a (384 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °С протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали гексан (0,5 об'ємного еквіваленту), суміш наносили на 3 см шар силікагелю та промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії BEPX (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (64). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,17 - 7,97 (м, 2H), 7,15 (шс, 2H), 4,32 - 4,12 (м, 2H), 4,10 - 3,89 (м, 5H), 3,80 - 3,58 (м, 4H), 1,69 - 1,47 (м, 4H), 1,41 - 1,20 (м, 14H), 1,15 - 0,95 (м, 5H), 0,91 - 0,77 (м, 6H), 0,71 - 0,56 (м, 2H), 0,55 - 0,20 (м, 14H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 19,18 (м). PXMC: MC m/z=730,4 [M+1], t_R=1,28 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. BEPX: t_R=3,73 хв; Система BEPX: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

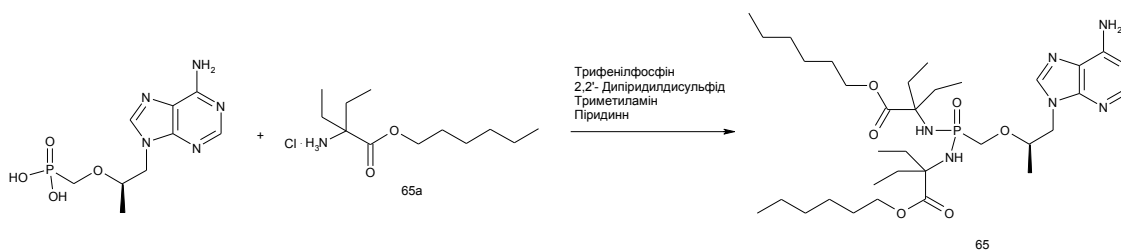
Приклад 65: Дигексил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-етилбутаноат) (65)



Синтез гексил 2-аміно-2-етилбутаноат гідрохлориду (65a)

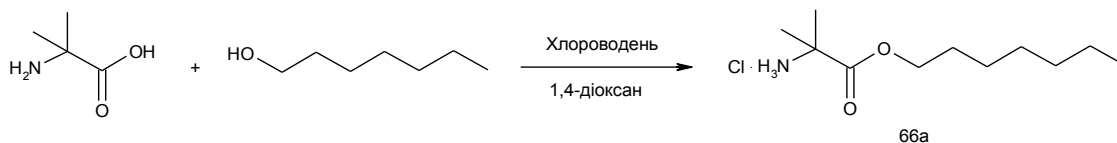
Розчиняли 2-аміно-2-етилбутанову кислоту (1,7 г, 10,1 ммоль) і 1-гексанол (5,2 г, 50,7 ммоль) у 4N HCl у 1,4-діоксані (12,7 мл, 50,7 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 65a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (шс, 3H), 4,19 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,97 - 1,76 (м, 4H),

1,71 - 1,52 (м, 2H), 1,43 - 1,16 (м, 6H), 0,98 - 0,77 (м, 9H). PXMC: MC m/z=216,2 [M+1], t_R =0,68 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система МС: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв.



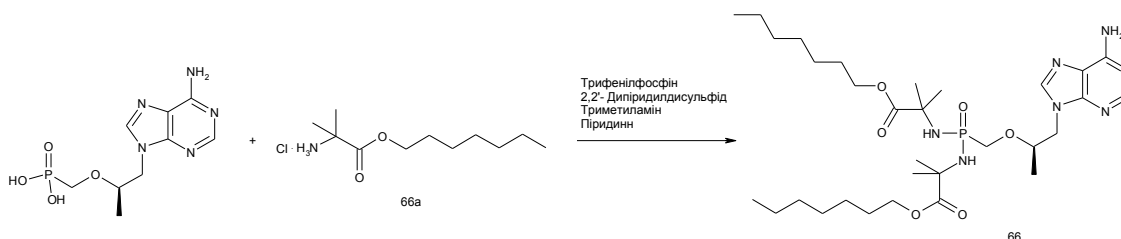
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 65а (350 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °С протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали 0,5 об'ємних еквівалентів гексану, суміш наносили на 3 см шар силікагелю та промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (65). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,12 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,16 (шс, 2H), 4,30 - 4,15 (м, 2H), 4,13 - 4,01 (м, 4H), 4,01 - 3,92 (м, 2H), 3,84 (д, J=11,0 Гц, 1H), 3,67 - 3,47 (м, 2H), 2,18 - 1,94 (м, 2H), 1,93 - 1,48 (м, 10H), 1,38 - 1,17 (м, 12H), 1,07 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,90 - 0,58 (м, 18H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, DMSO- d_6) δ 16,75 (м). PXMC: MC m/z=682,4 [M+1], t_R =1,31 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система МС: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =3,76 хв; Система ВЕРХ: Агелент серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

Приклад 66: Дигептил 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (66)



Синтез гептил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (66а)

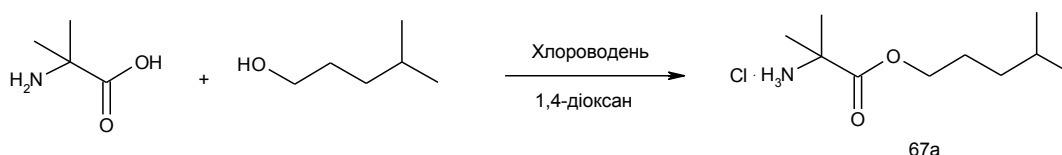
Розчиняли 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) і 1-гептанол (6,2 г, 53,7 ммоль) 4N HCl у 1,4-діоксані (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 66а. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 8,53 (с, 3H), 4,16 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,71 - 1,47 (м, 2H), 1,47 (с, 6H), 1,35 - 1,18 (м, 8H), 0,89 - 0,81 (м, 3H). PXMC: MC m/z=202,2 [M+1], t_R =0,66 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система МС: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв.



РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 66а (331 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °С протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші

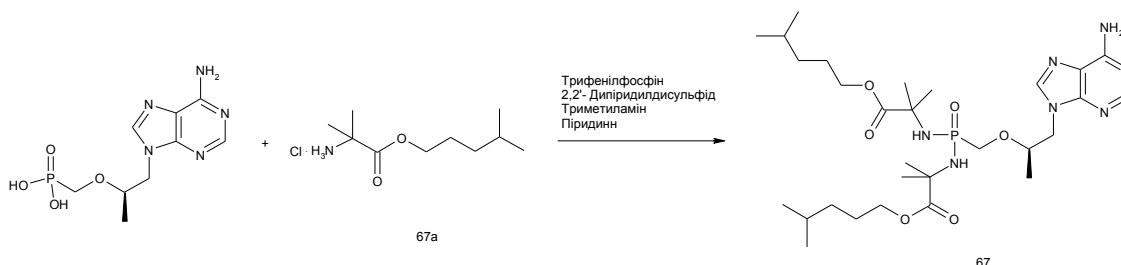
додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали гексан (0,5 об'ємного еквіваленту), суміш наносили на 3 см шар силікагелю і промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (66). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (с, 2H), 4,36 - 4,09 (м, 4H), 4,09 - 3,90 (м, 5H), 3,67 - 3,43 (м, 2H), 1,67 - 1,50 (м, 4H), 1,46 - 1,33 (м, 12H), 1,32 - 1,17 (м, 16H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,87 - 0,74 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,42 (м). PXMC: MC m/z=654,4 [M+1], t_R=1,25 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,59 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

Приклад 67: Біс(4-метилпентил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (67)



Синтез 4-метилпентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (67a)

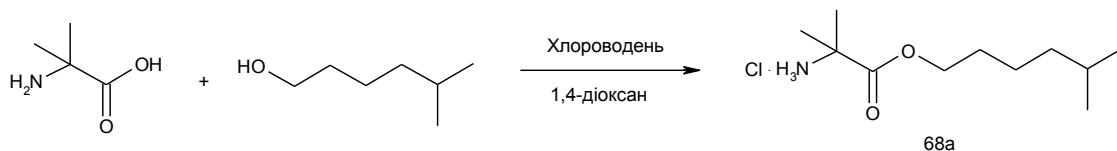
Розчиняли 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) і 4-метилпентан-1-ол (5,49 г, 53,7 ммоль) у 4N HCl у 1,4-діоксані (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску, розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 67a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,65 (шс, 3H), 4,15 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,67 - 1,48 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,27 - 1,14 (м, 2H), 0,87 (д, J=6,6 Гц, 6H). PXMC: MC m/z=188,2 [M+1], t_R=0,61 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв.



РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 67a (312 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °С протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали гексан (0,5 об'ємних еквівалентів), суміш наносили на 3 см шар силікагелю та промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії ВЕРХ (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (67). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (шс, 2H), 4,35 - 4,11 (м, 4H), 4,09 - 3,89 (м, 5H), 3,66 - 3,47 (м, 2H), 1,61 - 1,46 (м, 6H), 1,45 - 1,32 (м, 12H), 1,26 - 1,12 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,87 - 0,80 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,42 (м). PXMC: MC m/z=626,3 [M+1], t_R=1,11 хв; Система PX: ВЕРХ, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=3,29 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A,

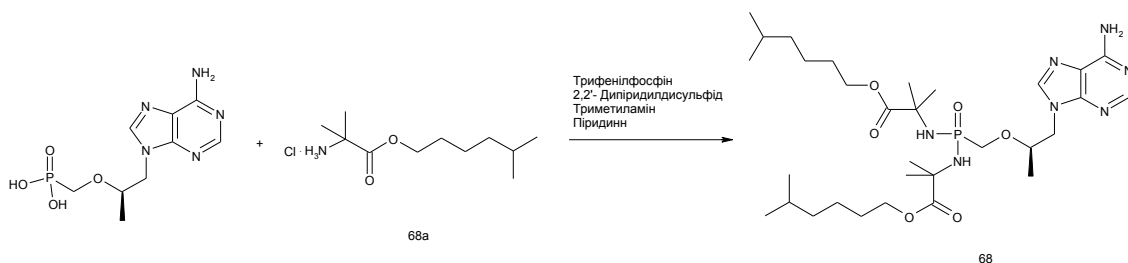
50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

Приклад 68: Біс(5-метилгексил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (68)



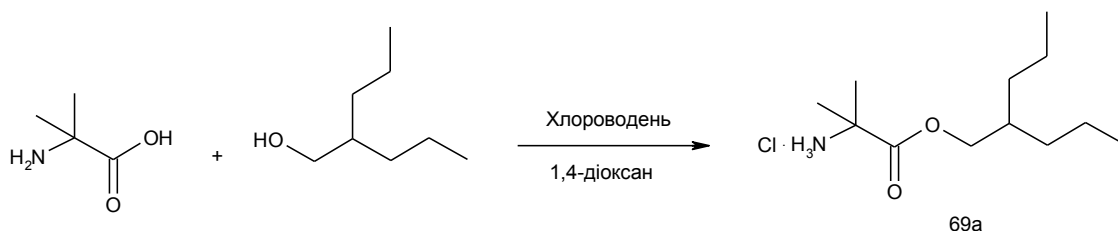
Синтез 5-метилгексил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (68a)

Розчиняли 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) і 5-метилгексан-1-ол (6,24 г, 53,7 ммоль) у 4N HCl у 1,4-діоксані (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °C протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску, розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 68a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,61 (шс, 3H), 4,16 (т, J=6,5 Гц, 2H), 1,65 - 1,49 (м, 3H), 1,48 (с, 6H), 1,38 - 1,26 (м, 2H), 1,22 - 1,11 (м, 2H), 0,86 (д, J=6,6 Гц, 6H). PXMC: MC m/z=202,2 [M+1], t_R=0,63 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мл/хв.



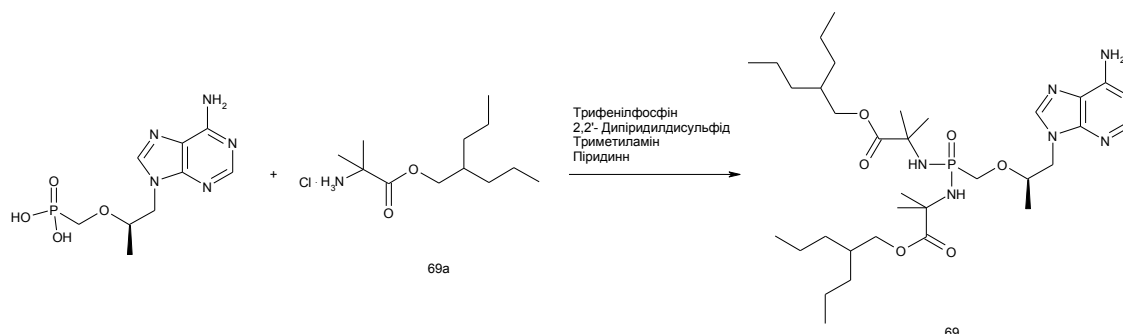
РМРА (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 68a (331 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °C протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали 0,5 об'ємних еквівалентів гексану, суміш наносили на 3 см шар силікагелю та промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії BEPX (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (68). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,12 (с, 1H), 7,16 (шс, 2H), 4,33 - 4,11 (м, 4H), 4,10 - 3,86 (м, 5H), 3,66 - 3,46 (м, 2H), 1,60 - 1,45 (м, 6H), 1,45 - 1,34 (м, 12H), 1,33 - 1,21 (м, 4H), 1,18 - 1,09 (м, 4H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,85 - 0,79 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,41 (м). PXMC: MC m/z=654,4 [M+1], t_R=1,21 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мл/хв. BEPX: t_R=3,52 хв; Система BEPX: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

Приклад 69: Біс(2-пропілпентил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (69)



Синтез 2-пропілпентил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (69a)

Розчиняли 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1,5 г, 10,7 ммоль) і 2-пропілпентан-1-ол (6,3 г, 48,4 ммоль) у 4N HCl у 1,4-діоксані (13,4 мл, 53,7 ммоль) в атмосфері аргону в закритій пробірці. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, відфільтровували тверду речовину, і розчин концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (40 мл) і концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в толуолі та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді та ліофілізували протягом вихідних з отриманням проміжного продукту 69a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,62 (шс, 3H), 4,08 (д, J=5,4 Гц, 2H), 1,77 - 1,60 (м, 1H), 1,48 (с, 6H), 1,35 - 1,20 (м, 8H), 0,94 - 0,80 (м, 6H). PXMC: MC m/z=216,2 [M+1], t_R=0,62 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв.

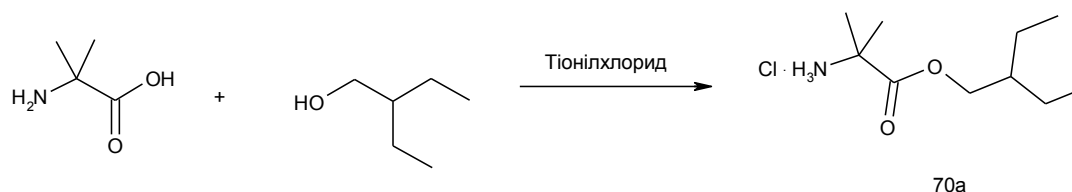


PMRA (100 мг, 0,35 ммоль), проміжний продукт 69a (351 мг, 1,39 ммоль) і триетиламін (0,30 мл, 2,09 ммоль) об'єднували в піридині (1 мл) під аргонем і нагрівали при 50 °С протягом 5 хв. До вищевказаної реакційної суміші додавали свіжоприготований яскраво-жовтий розчин трифенілфосфіну (457 мг, 1,74 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфиду (384 мг, 1,74 ммоль) у піридині (1 мл). Реакційну суміш перемішували при 85 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та розбавляли 20 мл EtOAc. Органічні речовини промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію (2×10 мл), насиченим сольовим розчином (10 мл) і висушували над сульфатом натрію. Додавали 0,5 об'ємних еквівалентів гексану, суміш наносили на 3 см шар силікагелю та промивали етилацетатом, бажаний продукт елюювали, використовуючи 10 % метанол у DCM. Органічні речовини концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали методом хроматографії BEPX (колонка Gemini 5 мкм C18-110 Å 100×30 мм, 25 %-100 % ацетонітрил у водному градієнті протягом 30 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (69). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,16 (с, 1H), 8,13 (с, 1H), 7,20 (шс, 2H), 4,37 - 4,10 (м, 4H), 4,05 - 3,82 (м, 5H), 3,66 - 3,46 (м, 2H), 1,72 - 1,51 (м, 2H), 1,48 - 1,35 (м, 12H), 1,30 - 1,19 (м, 16H), 1,06 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,87 - 0,80 (м, 12H). ³¹P ЯМР (162 МГц, DMSO-d₆) δ 18,34 (м). PXMC: MC m/z=682,3 [M+1], t_R=1,29 хв; Система PX: BEPX, Agilent 1260 Infinity II; Система MC: G6124B Single Quad; Колонка: Kinetix 2,6u C18 100A, 50 мм×2,1 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0-1,00 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,00-1,35 хв 100 % ацетонітрил, 1,35-1,36 хв 100-10 % ацетонітрил за 2 мкл/хв. BEPX: t_R=3,78 хв; Система BEPX: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-5,0 хв 2-98 % ацетонітрил, 5,0 хв-6,0 хв 98 % ацетонітрил при 2 мл/хв.

Приклад 70: Біс(2-етилбутил) 1,1'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(циклопропан-1-карбоксилат) (70)

Приклад 71: 2-Етилбутил 1-((((R)-(((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(2-етилбутокс)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (71)

Приклад 72: 2-Етилбутил 1-((((S)-(((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(2-етилбутокс)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (72)



Синтез 2-етилбутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (70a)

До 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (5 г, 48,5 ммоль) у круглодонній колбі на 250 мл, оснащентій магнітною мішалкою, додавали 2-етилбутан-1-ол (29,7 мл, 291 ммоль). До добре перемішаної суміші при кімнатній температурі додавали по краплях тіонілхлорид (7,08 мл, 97,0 ммоль) протягом 5 хвилин у середовищі аргону (температуру підтримували нижче 25 °С). Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником при 90 °С 24 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували при зниженому тиску і при 65 °С, випарювали з THF (50 мл х 2) і один раз із DCM (50 мл). Неочищений продукт розчиняли у воді (100 мл) і промивали 1:1 EtOAc:гексани (50 мл х 2) та один раз DCM (40 мл). Водний розчин заморожували та

NC1(CCC1)C(=O)O.CCC(C)CO>CCN>CCN1(CCC1)C(=O)OCC(C)CC

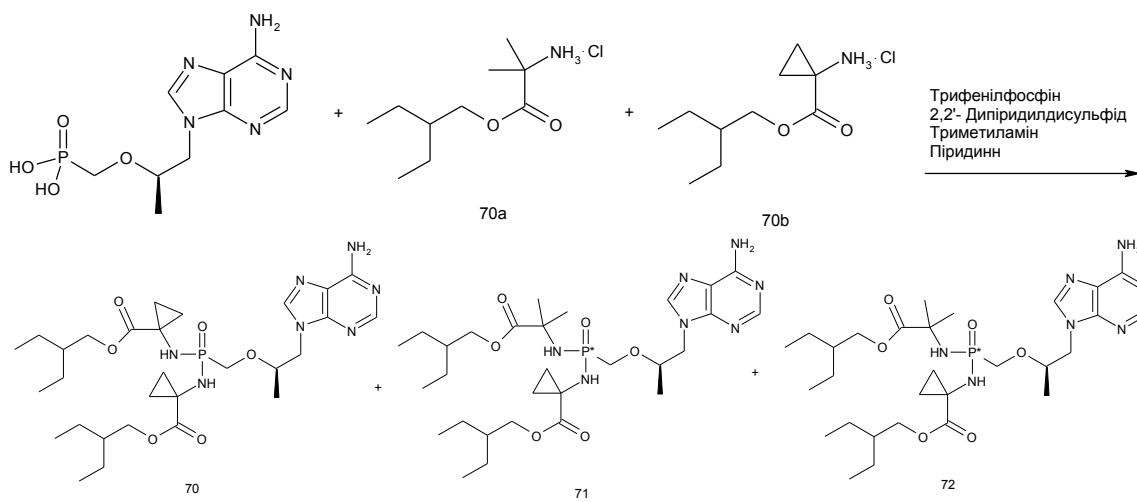
Reaction scheme showing the synthesis of compound 70b:

Starting materials: 1-aminobicyclo[1.1.0]butane-2-carboxylic acid and 3-pentanol.

Reagent: Thionyl chloride (Тіонілхлорид).

Product: 1-((3-pentoxycarbonylbicyclo[1.1.0]but-2-yl)amino)ethane (70b).

Проміжний продукт 70b синтезували так само, як і проміжний продукт 70a, використовуючи 1-аміноциклопропанкарбонову кислоту (2,5 г, 24,7 ммоль), 2-етилбутан-1-ол (18,6 мл, 148 ммоль) і тіонілхлорид (3,61 мл, 49,5 ммоль) для одержання проміжного продукту 70b. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 9,11 (с, 3H), 4,05 (д, J=5,6 Гц, 2H), 1,53 - 1,46 (м, 3H), 1,39 - 1,25 (м, 6H), 0,85 (т, J=7,4 Гц, 7H).



70: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-*d*₃) δ 8,23 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 6,14 (с, 2H), 4,43 - 4,09 (м, 4H), 4,04 - 3,85 (м, 5H), 3,79 (дд, J=12,8, 8,0 Гц, 1H), 3,52 (дд, J=12,8, 10,4 Гц, 1H), 1,46 (дк, J=10,4, 6,0 Гц, 2H), 1,38 - 1,24 (м, 14H), 1,23 - 1,10 (м, 6H), 0,94 - 0,80 (м, 12H). PXMC: MC m/z=622,3 [M+1]; t_R=1,5 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. BEXP: t_R=2,98 хв; Система BEXP: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: A = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, B = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % B, 4,0 хв-5,0 хв 95 % B, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % B, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % B при 2 мл/хв.

71: ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,23 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,09 (с, 2H), 4,39 - 4,23 (м, 2H), 4,17 (дд, J=14,6, 7,2 Гц, 1H), 4,09 - 3,93 (м, 4H), 3,93 - 3,83 (м, 2H), 3,73 (дд, J=12,8, 8,2 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=12,7, 10,4 Гц, 1H), 1,58 - 1,43 (м, 3H), 1,41 (д, J=1,7 Гц, 6H), 1,38 - 1,27 (м, 10H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,15 - 1,07 (м, 1H), 0,89 (тд, J=7,5, 3,8 Гц, 12H). PXMC: MC m/z=624,3 [M+1]; t_R=1,52 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,81 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 74: Пентил 1-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((2-метил-1-оксо-1-(пентилокси)пропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (74)

РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), проміжний продукт 73a (145 мг, 0,696 ммоль), проміжний продукт 73b (146 мг, 0,696 ммоль), відбирали у флакон об'ємом 8 мл, оснащений магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,5 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою та перемішували при 70 °С 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргonom, прозорий жовтий розчин переносили до перемішуваної суспензії. Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл x 2). Залишок розчиняли в дихлорметані, наносили на колонку масою 24 г. і сушили колонку пропусканням азоту.

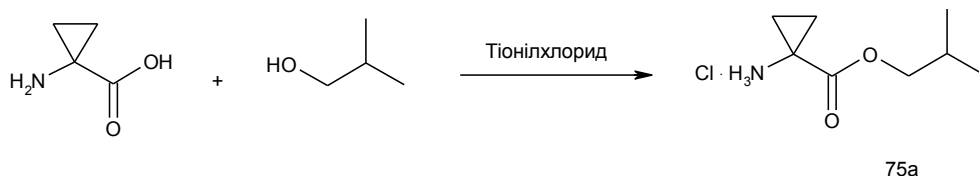
протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин) і виділяли сполуки 73 і 74.

73: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,30 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,41 (дд, J=14,5, 3,0 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=14,5, 7,7 Гц, 1H), 4,08 (тт, J=7,9, 4,0 Гц, 3H), 4,02 - 3,78 (м, 5H), 3,59 (дд, J=12,8, 11,7 Гц, 1H), 1,65 - 1,50 (м, 4H), 1,40 - 1,26 (м, 10H), 1,24 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,20 - 1,08 (м, 4H), 0,90 (к, J=6,7 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 25,55. РХМС: МС m/z=594,25 [M+1]; t_R=1,38 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

74: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (д, J=6,0 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,3 Гц, 1H), 4,40 (дт, J=14,4, 3,0 Гц, 1H), 4,23 (дт, J=14,4, 7,1 Гц, 1H), 4,18 - 4,10 (м, 2H), 4,07 (кд, J=6,6, 2,2 Гц, 2H), 4,02 - 3,91 (м, 2H), 3,82 (ддд, J=13,1, 7,9, 5,4 Гц, 1H), 3,56 (ддд, J=15,8, 12,8, 10,7 Гц, 1H), 1,69 - 1,53 (м, 4H), 1,48 (д, J=10,1 Гц, 4H), 1,40 (д, J=6,3 Гц, 4H), 1,38 - 1,26 (м, 6H), 1,23 (дд, J=6,2, 1,9 Гц, 4H), 1,20 - 1,10 (м, 1H), 0,90 (кд, J=7,1, 4,2 Гц, 7H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 23,09 (д, J=12,3 Гц). РХМС: МС m/z=596,23 [M+1]; t_R=1,43 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,88 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

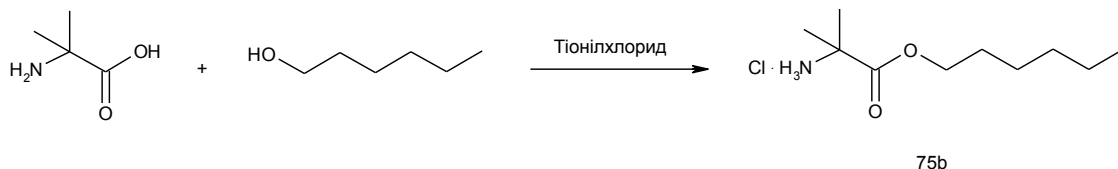
Приклад 75: Діізобутил 1,1'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(циклопропан-1-карбоксилат) (75)

Приклад 76: Ізобутил 1-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксипропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)циклопропан-1-карбоксилат (76)



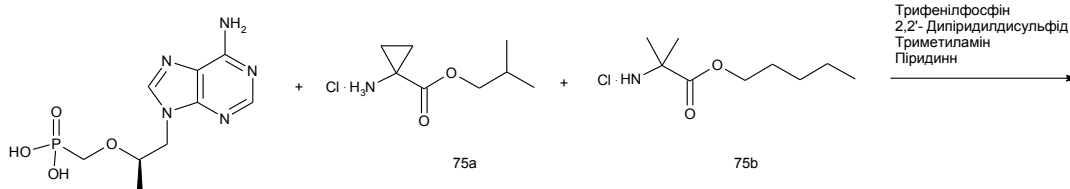
Синтез ізобутил 1-аміноциклопропан-1-карбоксилат гідрохлориду (75a)

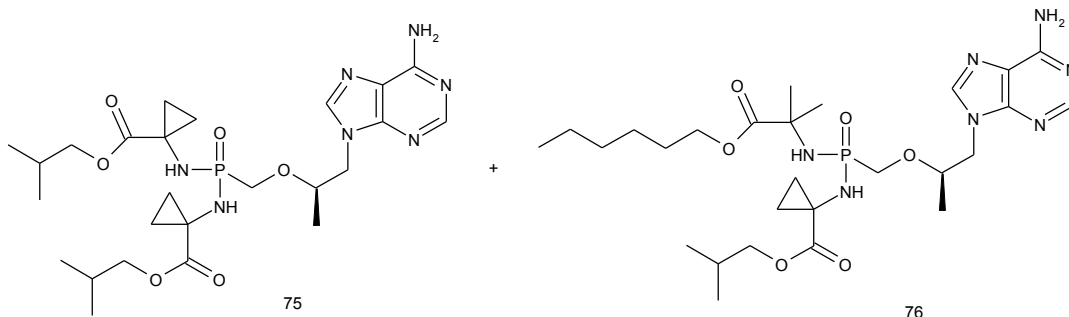
Проміжний продукт 75a синтезували так само, як і проміжний продукт 1a, використовуючи 1-аміноциклопропанкарбонову кислоту (2,5 г, 24,7 ммоль), 2-метилпропан-1-ол (13,5 мл, 148 ммоль) і тіонілхлорид (3,61 мл, 49,5 ммоль) для одержання проміжного продукту 75a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 9,06 (с, 3H), 3,92 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,93 - 1,84 (м, 1H), 1,60 - 1,28 (м, 4H), 0,90 (д, J=6,7 Гц, 6H).



Синтез гексил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (75b)

До суспензії 2-аміно-2-метилпропанової кислоти (5 г, 48,5 ммоль) у 1-гексанолі (49,5 г, 485 ммоль) додавали тіонілхлорид (7,07 мл, 97 ммоль) протягом 10 хв при 5 °С в атмосфері аргону в закритій пробірці. Після завершення додавання реакційну суміш давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш нагрівали до 90 °С протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, і реакцію гасили водою (100 мл). Водний шар промивали 1:1 EtOAc:Hex (50 мл х 2) і концентрували. Залишок розчиняли у воді (20 мл) і концентрували (х 2). Залишок розчиняли в толуолі та концентрували з отриманням проміжного продукту 75b. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 4,27 (т, J=6,6 Гц, 2H), 1,77 - 1,67 (м, 2H), 1,59 (с, 6H), 1,46 - 1,33 (м, 6H), 0,99 - 0,89 (м, 3H).



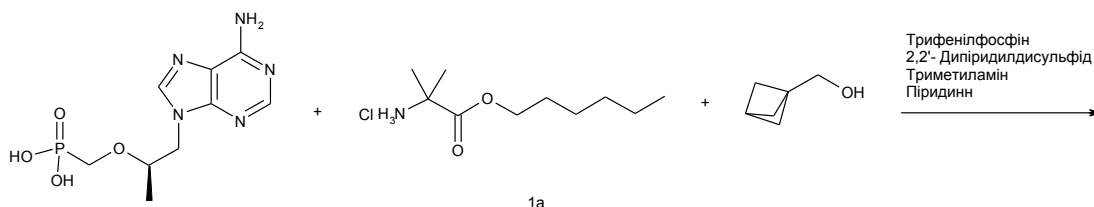


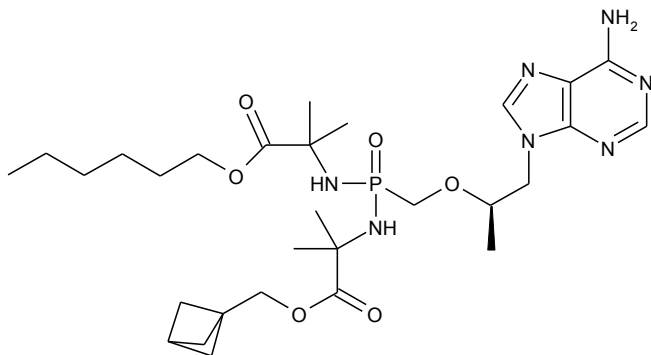
PMРА (100 мг, 0,348 ммоль), гідрохлорид ізобутил 1-аміноциклопропанкарбоксилату (75а) (135 мг, 0,696 ммоль), гідрохлорид гексил 2-аміно-2-метилпропаноату (75b) (146 мг, 0,696 ммоль) переносили в ампулу об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащену магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали ТЕА (0,5 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою та перемішували при 70 °С 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль) і трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргоном, прозорий жовтий розчин переносили до перемішуваної суспензії вищезгаданої суміші. Реакційну суміш перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували та випарювали з толуолом (20 мл x 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NХ-С18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) і виділяли сполуки 75 і 76.

75: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (с, 1H), 8,20 (с, 1H), 4,41 (дд, J=14,5, 2,9 Гц, 1H), 4,20 (дд, J=14,5, 7,9 Гц, 1H), 4,03 - 3,93 (м, 1H), 3,93 - 3,81 (м, 4H), 3,68 (д, J=6,6 Гц, 2H), 3,65 - 3,54 (м, 1H), 1,93 - 1,77 (м, 2H), 1,42 - 1,29 (м, 6H), 1,24 (д, J=6,3 Гц, 3H), 1,21 - 1,06 (м, 3H), 0,91 (д, J=6,7 Гц, 6H), 0,86 (дд, J=6,7, 1,9 Гц, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 25,67. РХМС: МС m/z=566,22 [M+1]; t_R=1,27 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,70 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50×4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % ТFА, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % ТFА; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

76: ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,27 (д, J=6,1 Гц, 1H), 8,20 (д, J=2,1 Гц, 1H), 4,40 (дт, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,27 - 4,19 (м, 1H), 4,17 - 4,11 (м, 1H), 4,09 - 4,03 (м, 1H), 4,02 - 3,89 (м, 1H), 3,88 - 3,68 (м, 3H), 3,61 - 3,48 (м, 1H), 1,94 - 1,79 (м, 1H), 1,70 - 1,54 (м, 2H), 1,48 (д, J=10,0 Гц, 4H), 1,40 (д, J=7,9 Гц, 4H), 1,37 - 1,26 (м, 5H), 1,25 - 1,11 (м, 5H), 0,97 - 0,82 (м, 10H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 23,19, 23,09. РХМС: МС m/z=596,23 [M+1]; t_R=1,43 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % АСN при 1,0 мл/хв.

Приклад 77: Біцикло[1.1.1]пентан-1-ілметил 2-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (77)

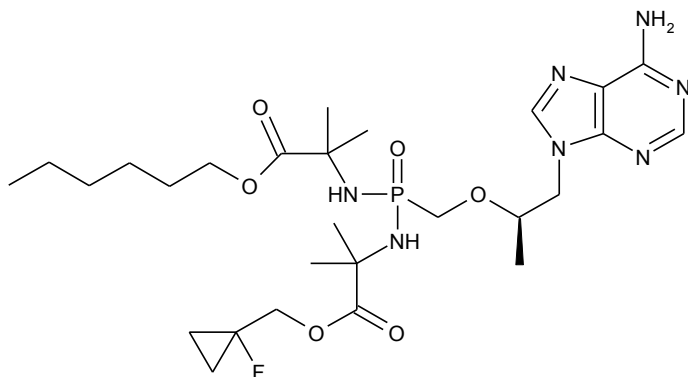
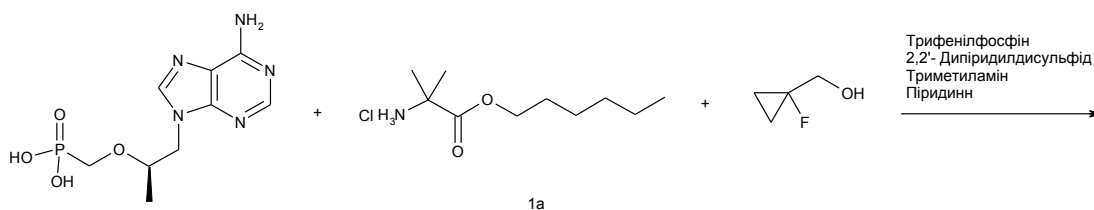




77

РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 1-біцкло[1.1.1]пентанілметанол (103 мг, 1,04 ммоль), проміжний продукт 1a (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою, додавали триетиламін (0,5 мл) і піридин (2,4 мл). Цю суміш продували аргоном, закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл x 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хв аналізу) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (77). ¹НЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=4,1 Гц, 1H), 4,45 - 4,33 (м, 1H), 4,26 (ддд, J=14,5, 7,2, 2,7 Гц, 1H), 4,07 (к, J=6,7 Гц, 3H), 3,92 - 3,61 (м, 4H), 2,48 (д, J=9,1 Гц, 1H), 1,75 (с, 3H), 1,71 (с, 3H), 1,66 - 1,53 (м, 2H), 1,51 - 1,40 (м, 14H), 1,38 - 1,27 (м, 4H), 1,23 (т, J=5,8 Гц, 3H), 0,96 - 0,82 (м, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 26,62, 26,47. РХМС: МС m/z=622,32 [M+1]; t_R=1,41 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 78: (1-фторциклопропіл)метил 2-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-гексилокси)-2-метил-1-оксoproпан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (78)

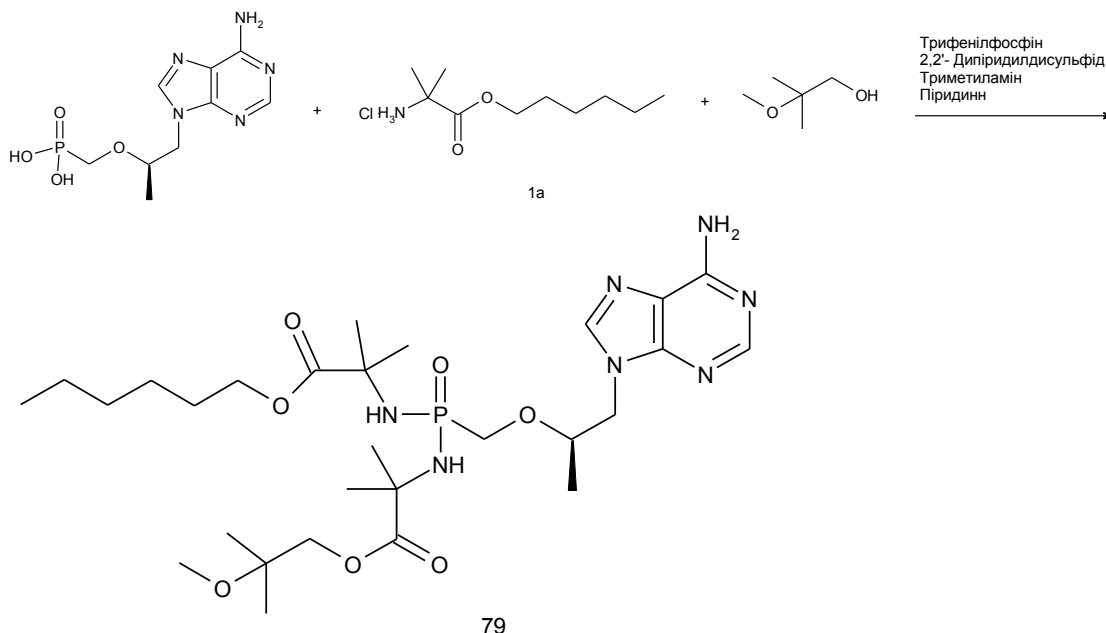


78

РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), (1-фторциклопропіл)метанол (94 мг, 1,04 ммоль), проміжний продукт 1a (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою, додавали триетиламін (0,5 мл) і піридин (2,4 мл). Цю суміш продували аргоном, закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл x 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й

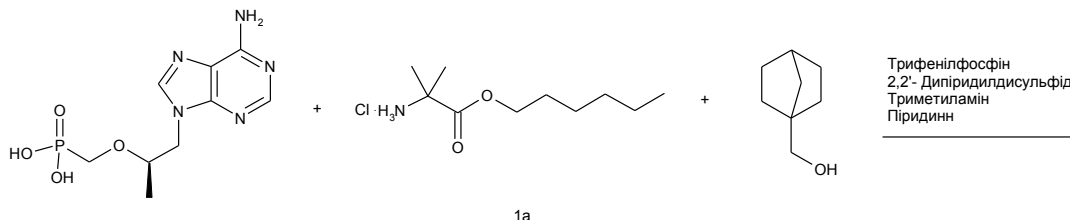
очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (78). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,18 (д, J=3,4 Гц, 1H), 4,57 (с, 1H), 4,39 (дт, J=14,6, 3,0 Гц, 1H), 4,31 - 4,11 (м, 3H), 4,10 - 3,96 (м, 2H), 3,90 (тд, J=12,7, 12,2, 8,4 Гц, 1H), 3,73 (ддд, J=18,2, 13,5, 9,1 Гц, 1H), 1,59 (д, J=8,7 Гц, 3H), 1,51 - 1,40 (м, 12H), 1,39 - 1,26 (м, 6H), 1,23 (дд, J=6,2, 1,6 Гц, 3H), 1,07 (дд, J=18,1, 8,4 Гц, 2H), 0,89 (т, J=6,6 Гц, 3H), 0,84 - 0,74 (м, 2H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 26,94, 26,80. PXMC: MC m/z=614,29 [M+1]; t_R=1,32 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

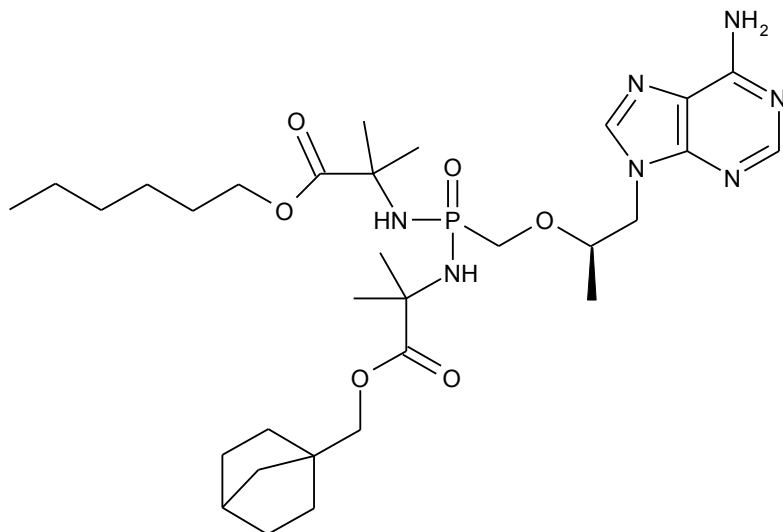
Приклад 79: Гексил 2-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(2-метокси-2-метилпропокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (79)



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 2-метокси-2-метил-пропан-1-ол (109 мг, 1,04 ммоль), проміжний продукт 1a (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою, додавали триетиламін (0,5 мл) і піридин (2,4 мл). Цю суміш продували аргонном, закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл х 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (79). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,21 (с, 1H), 8,19 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,96 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,39 (ддд, J=14,5, 6,0, 3,4 Гц, 1H), 4,26 (ддд, J=14,6, 7,1, 3,0 Гц, 1H), 4,12 - 3,96 (м, 3H), 3,94 - 3,63 (м, 5H), 3,20 (д, J=10,5 Гц, 3H), 1,68 - 1,54 (м, 2H), 1,50 - 1,44 (м, 8H), 1,42 (д, J=3,2 Гц, 4H), 1,38 - 1,26 (м, 3H), 1,23 (дд, J=6,3, 2,6 Гц, 3H), 1,13 (дд, J=16,2, 7,4 Гц, 7H), 0,94 - 0,83 (м, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 26,76, 26,57. PXMC: MC m/z=628,32 [M+1]; t_R=1,32 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50×2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 80: Біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметил 2-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилпропокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (80)

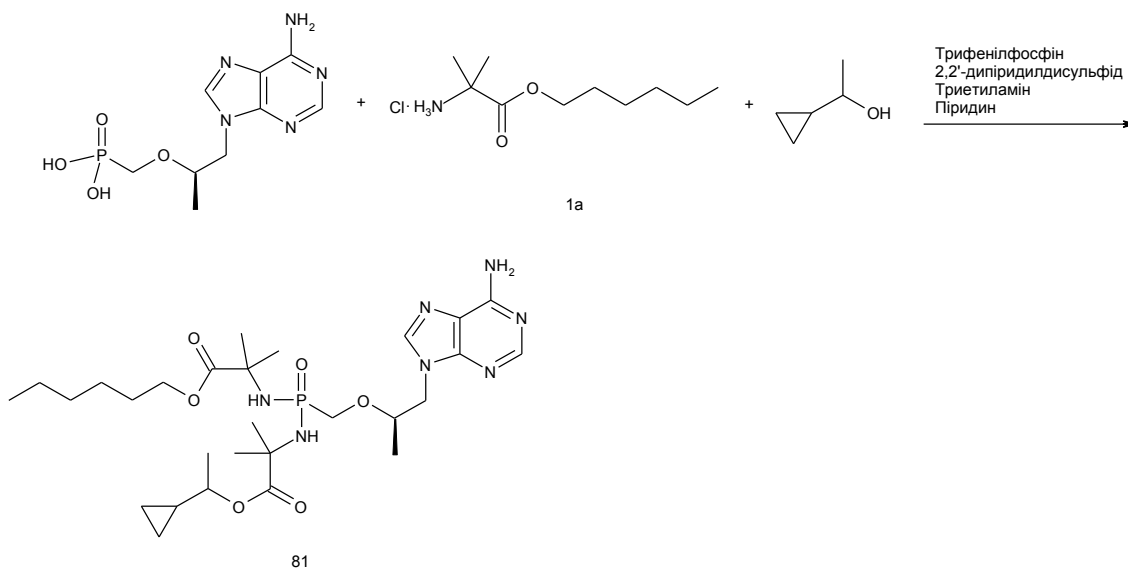




80

РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), норборнан-1-ілметанол (132 мг, 1,04 ммоль), проміжний продукт 1a (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою, додавали TEA (0,5 мл) і піридин (2,4 мл). Цю суміш продували аргонном, закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували зниженим тиском і випарювали з толуолом (20 мл х 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 продуктів. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250×30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (80). ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,20 (с, 1H), 8,17 (д, J=3,3 Гц, 1H), 7,97 (д, J=9,7 Гц, 1H), 4,38 (ддд, J=14,5, 7,2, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (ддд, J=14,4, 7,2, 3,5 Гц, 1H), 4,11 - 3,97 (м, 4H), 3,96 - 3,80 (м, 2H), 3,69 (тд, J=13,4, 9,1 Гц, 1H), 2,18 (дт, J=9,7, 4,3 Гц, 1H), 1,71 - 1,53 (м, 5H), 1,52 - 1,41 (м, 13H), 1,38 - 1,27 (м, 7H), 1,26 - 1,08 (м, 6H), 0,95 - 0,78 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, метанол-d₄) δ 26,38, 26,16. РХМС: МС m/z=650,37 [M+1]; t_R=1,49 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 81: 1-Циклопропілетил 2-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксoproпан-2-іл)аміно)фосфорил)аміно)-2-метилпропаноат (81)

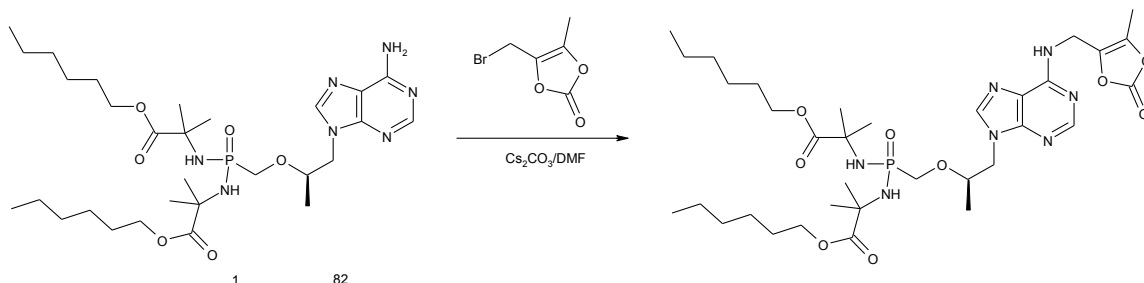


81

РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), 1-циклопропілетанол (90 мг, 1,04 ммоль), проміжний продукт 1a (156 мг, 0,696 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (307 мг, 1,39 ммоль), трифенілфосфін (365 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою, додавали триетиламін (0,5 мл) і піридин (2,4 мл). Цю суміш продували аргонном, закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та

випарювали з толуолом (20 мл х 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 сполук. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 20 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) і виділяли сполуку 81. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 5,98 (с, 2H), 4,41 - 4,10 (м, 3H), 4,05 - 3,96 (м, 3H), 3,92 - 3,70 (м, 2H), 3,68 - 3,45 (м, 2H), 1,70 - 1,51 (м, 3H), 1,47 - 1,25 (м, 20H), 1,24 - 1,14 (м, 4H), 0,95 - 0,82 (м, 4H), 0,56 - 0,17 (м, 4H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 24,75 - 23,19 (м). РХМС: МС m/z=610,19 [M+1]; t_R=1,37 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

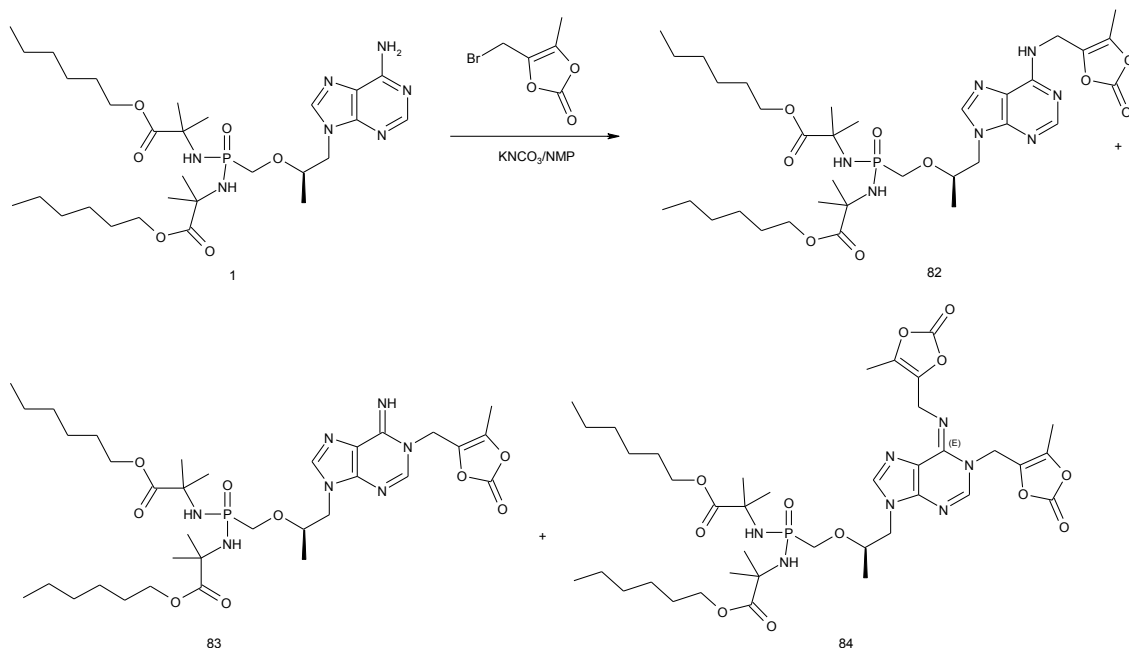
Приклад 82: Дигексил 2,2'-((((1-(6-((((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил)аміно)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (82)



Сполуку 1 (50 мг, 0,079 ммоль), 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксил-2-он (31 мг, 0,16 ммоль), Cs₂CO₃ (130 мг, 0,4 ммоль), NaI (59,9 мг, 0,4 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою, і додавали DMF (1 мл). Цю суміш продували аргоном, закривали пробкою і перемішували при кімнатній температурі 4 год. і нагрівали при 80 °C 4 год. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, гасили водою, екстрагували DCM, сушили над сульфатом натрію та концентрували. Залишок розчиняли в DCM, завантажували на колонку масою 12 г та елюювали 0-20 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші, збагаченої зазначеною в заголовку сполукою. Суміш розчиняли в MeOH (2 мл), фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (82). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,33 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,61 (с, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,35 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,24 - 3,99 (м, 5H), 3,97 - 3,90 (м, 1H), 3,81 - 3,60 (м, 2H), 3,58 - 3,31 (м, 2H), 2,20 (с, 3H), 1,71 - 1,56 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,44 (д, J=4,4 Гц, 6H), 1,40 - 1,26 (м, 14H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,98 - 0,80 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,71. РХМС: МС m/z=738,30 [M+1]; t_R=2,01 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,80 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 83: Дигексил 2,2'-((((1-(6-іміно-1-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил)-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (83)

Приклад 84: Дигексил 2,2'-((((1-(1-((((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил)-6-((((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил)іміно)-1,6-дигідро-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R, E)-біс(2-метилпропаноат) (84)

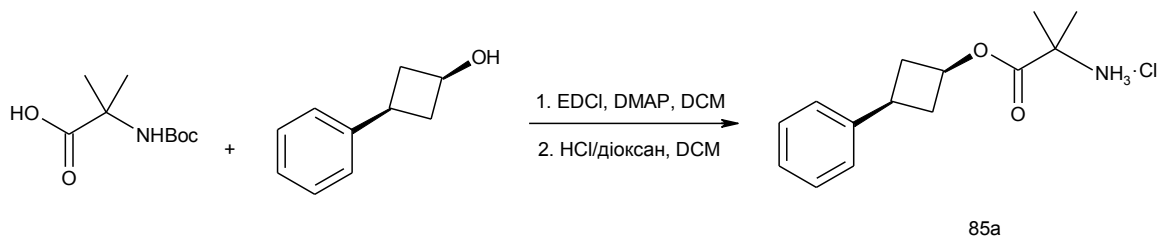


Сполуку 1 (200 мг, 0,32 ммоль) і KHCO_3 (64 мг, 0,64 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 20 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою, і додавали NMP (4 мл). До добре перемішаної суміші додавали по краплях 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (71 мкл, 0,64 ммоль) і перемішували при 70 °C протягом 15 год. На цій стадії додавали надлишок KHCO_3 (32 мг, 0,32 ммоль) і 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (36 мкл, 0,32 ммоль) і продовжували перемішування при 70 °C протягом додаткових 12 год. Реакційну суміш охолоджували до 0 °C, гасили водою, додаючи її по краплях, і екстрагували EtOAc (40 мл x 2). Шар етилацетату промивали один раз насиченим водним розчином хлориду амонію, один раз водою та один раз насиченим сольовим розчином. Об'єднані органічні шари сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку gold масою 12 г, сушили, елюювали 0-20 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші 3 сполук. Цю суміш розчиняли в MeOH (4 мл), фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для виділення сполук 82, 83 та 84.

83: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 7,87 (с, 1H), 7,81 (с, 1H), 7,10 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,23 (дд, $J=14,4$, 3,3 Гц, 1H), 4,17 - 4,05 (м, 5H), 3,92 - 3,85 (м, 1H), 3,77 - 3,61 (м, 2H), 3,60 - 3,35 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,73 - 1,58 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, $J=3,2$ Гц, 6H), 1,42 - 1,26 (м, 12H), 1,17 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,97 - 0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,69. РХМС: МС $m/z=738,15$ [$M+1$]; $t_R=1,56$ хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,79$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

84: ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 7,92 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 5,13 - 4,97 (м, 2H), 4,92 (с, 2H), 4,25 (дд, $J=14,4$, 3,2 Гц, 1H), 4,18 - 3,99 (м, 5H), 3,96 - 3,82 (м, 1H), 3,75 - 3,62 (м, 2H), 3,58 - 3,37 (м, 2H), 2,19 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,69 - 1,50 (м, 4H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, $J=1,6$ Гц, 6H), 1,40 (с, 4H), 1,34 - 1,25 (м, 7H), 1,19 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,95 - 0,83 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,65. РХМС: МС $m/z=850,07$ [$M+1$]; $t_R=1,34$ хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,81$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

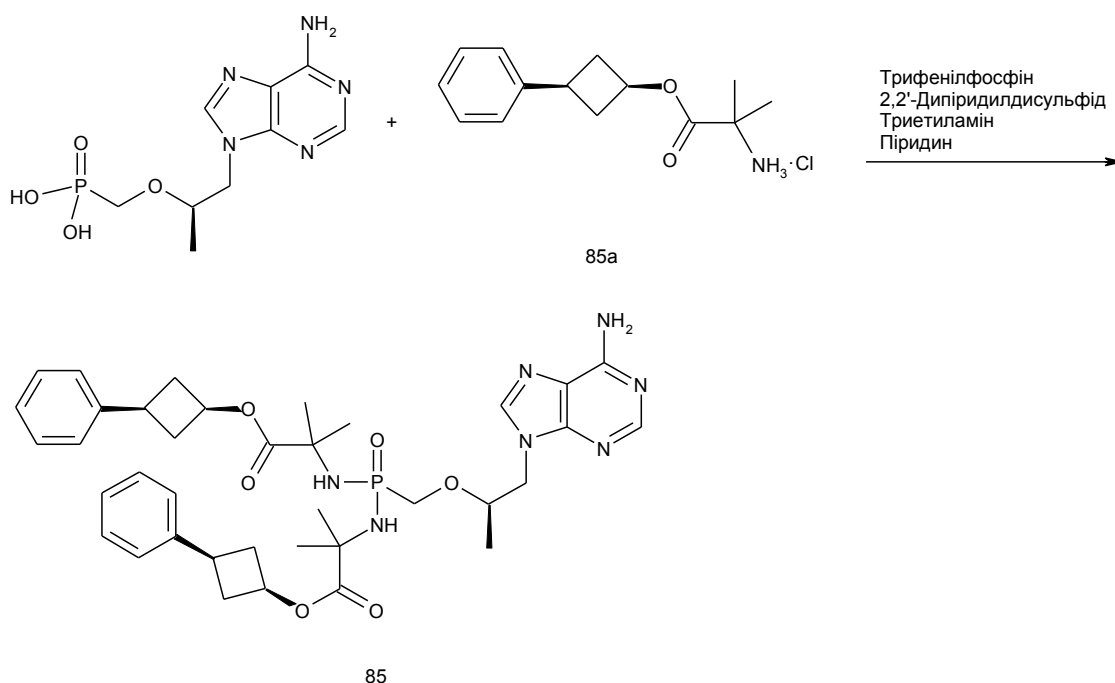
Приклад 85: Біс((1s, 3S)-3-фенілциклобутил (2,2'-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))біс(2-метилпропаноат) (85)



Синтез (1S, 3S)-3-фенілциклобутил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (85a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (0,50 г, 2,46 ммоль), 3-фенілциклобутанол (438 мг, 2,95 ммоль), 4-диметиламінопіридин (0,90 г, 7,38 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметил-пропан-1-амін (1,4 г, 7,38 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі. Через 17 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3 × 10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

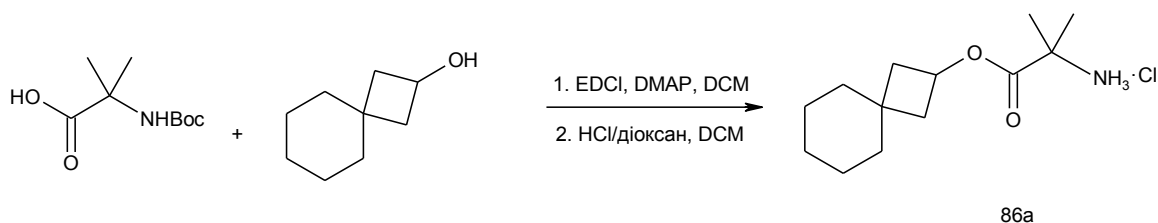
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 3,0 мл, 12,3 ммоль). Через 18 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин з отриманням проміжного продукту 85a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,60 (с, 3H), 7,38 - 7,30 (м, 2H), 7,30 - 7,25 (м, 2H), 7,25 - 7,18 (м, 1H), 5,11 - 5,00 (м, 1H), 3,24 - 3,10 (м, 1H), 2,89 - 2,76 (м, 2H), 2,23 - 2,09 (м, 2H), 1,49 (с, 6H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний продукт 85a (276 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,5 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв (не повне розчинення, суспензія). Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) і трифенілфосфін (457 мг, 1,74 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргон, прозорий жовтий розчин переносили до перемішуваної суспензії зазначеної вище суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл × 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку gold масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (85). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,34 - 3,19 (м, 10H), 6,12 (с, 2H), 4,97 (к, J=8,8 Гц, 2H), 4,47 - 4,02 (м, 2H), 3,99 - 3,33 (м, 5H), 3,17 (с, 2H), 2,94 - 2,68 (м, 4H), 2,53 (с, 1H), 2,18 - 2,07 (м, 6H), 1,46 (т, J=28,0 Гц, 10H), 1,17 (д, J=6,6 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,95. PXMC: MC m/z=718,34 [M+1]; t_R=1,51 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,28 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6

мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

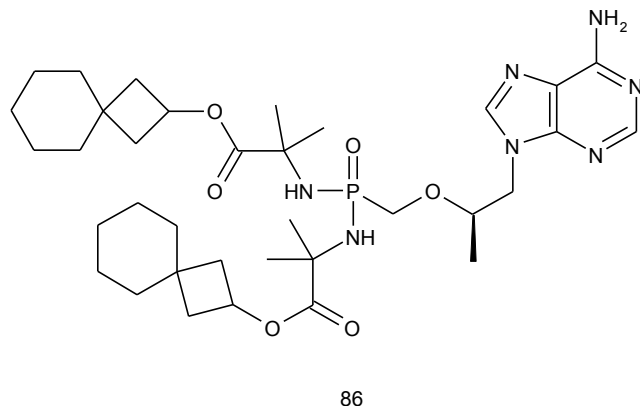
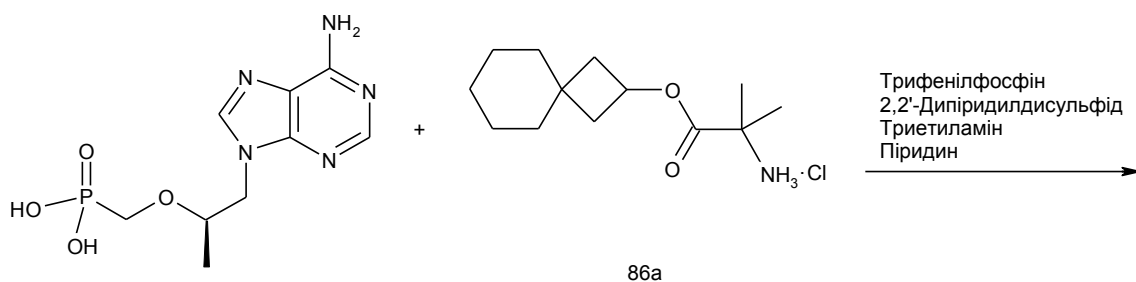
Приклад 86: Ди(спіро[3.5]нонан-2-іл) 2,2'-((((1-(6-аміно-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (86)



Синтез спіро[3.5]нонан-2-іл 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (86a)

Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,0 г, 4,92 ммоль), спіро[3.5]нонан-2-ол (1,03 г, 7,38 ммоль), 4-диметиламінопіридин (1,8 г, 14,8 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметил-пропан-1-аміну (2,8 г, 14,8 ммоль) у дихлорметані (10 мл) і перемішували при кімнатній температурі. Через 17 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (3 × 10 мл), насиченим розчином хлориду амонію (10 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-40 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

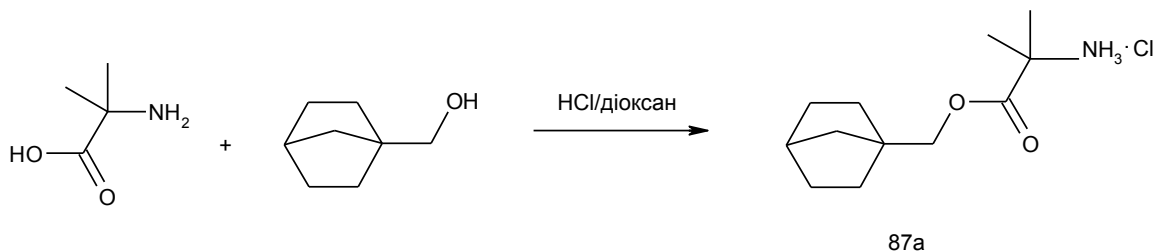
До розчину залишку в дихлорметані (5 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,1 мл, 24,6 ммоль). Через 1 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (10 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин з отриманням проміжного продукту 86a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,59 (с, 3H), 5,04 - 4,97 (м, 1H), 2,32 - 2,19 (м, 2H), 1,82 - 1,71 (м, 2H), 1,46 (д, J=6,1 Гц, 10H), 1,43 - 1,26 (м, 6H).



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), проміжний продукт 86a (273 мг, 1,04 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл для мікрохвильового реактора, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали ТЕА (0,5 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв (не повне розчинення, суспензія). Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) і трифенілфосфін (457 мг, 1,74 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргоном, прозорий жовтий розчин переносили до перемішуваної суспензії зазначеної вище суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, випарювали з толуолом (20 мл × 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку gold масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (86). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,06 (с, 2H), 4,99 - 4,88 (м, 2H), 4,34 (дд, J=14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,96 -

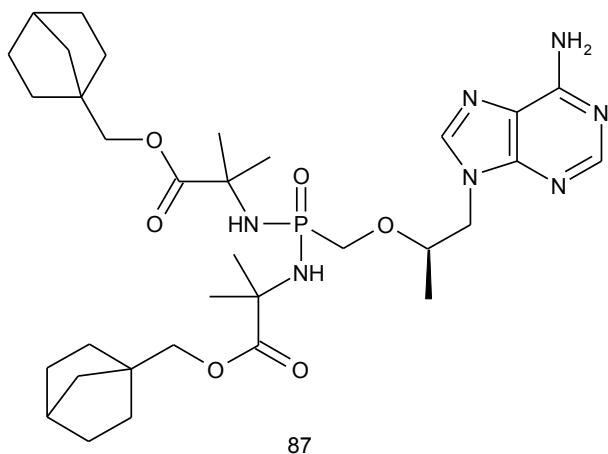
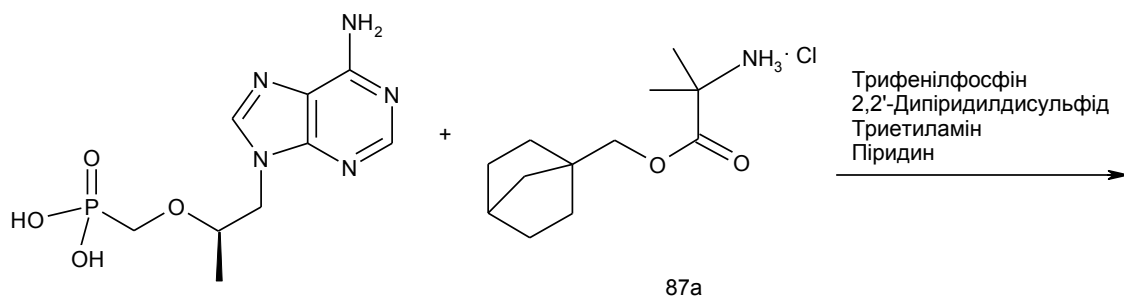
3,89 (м, 1H), 3,80 - 3,60 (м, 2H), 3,59 - 3,31 (м, 2H), 2,27 (т, J=6,8 Гц, 2H), 1,79 - 1,70 (м, 5H), 1,56 - 1,41 (м, 21H), 1,37 (д, J=5,0 Гц, 13H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,81. PXMC: MC m/z=702,23 [M+1]; t_R=1,55 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 87: Біс(біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (87)



Синтез біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (87a)

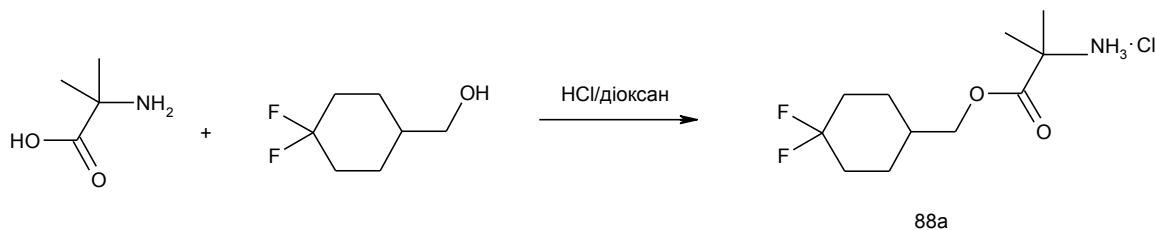
В оснащену мішалкою пробірку об'ємом 40 мл, що герметично закривається, поміщали 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (0,5 г, 4,85 ммоль), біцикло[2.2.1]гептан-1-ілметанол (2,44 г, 19,4 ммоль) і додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (20 мл, 4N розчин в діоксані). Суміш перемішували при 90 °С протягом 3 діб. Видаляли 1,4-діоксан при зниженому тиску. Суміш розбавляли етилацетатом/гексанами (1:1, 50 мл) і водою (50 мл). Органічну фазу екстрагували водою (50 мл). Об'єднану водну фазу промивали етилацетатом/гексанами (1:1, 2 × 50 мл). Будь-які залишки розчинника у водній фазі видаляли при зниженому тиску. Водну фазу розбавляли ацетонітрилом (10 мл) і водою (10 мл) та піддавали ліофілізації з отриманням проміжного продукту 87a.



PMRA (100 мг, 0,348 ммоль), проміжний продукт 87a (259 мг, 1,04 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали TEA (0,5 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв (не повністю розчинний, суспензія). Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) і трифенілфосфін (457 мг, 1,74 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргонном, прозорий жовтий розчин переносили до перемішуваної суспензії зазначеної вище суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску, випарювали з толуолом (20 мл × 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку gold масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 %

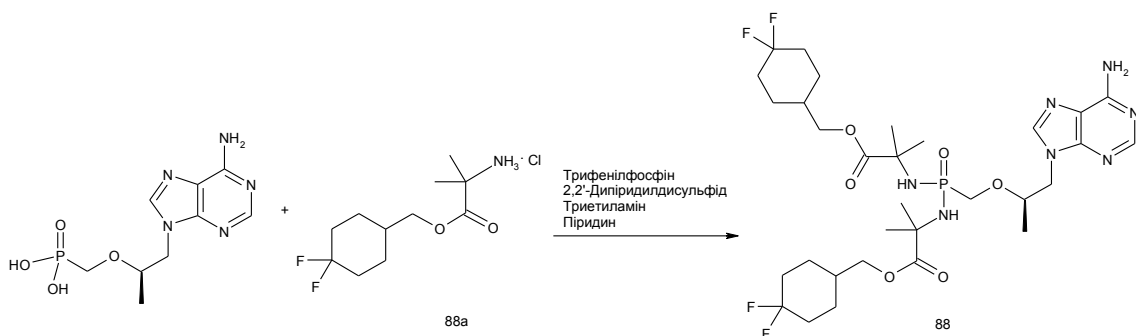
MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (87). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 6,05 (с, 2H), 4,43 - 4,10 (м, 8H), 3,97 - 3,90 (м, 1H), 3,77 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,71 - 3,54 (м, 2H), 3,48 (дд, J=12,6, 9,8 Гц, 1H), 1,72 - 1,56 (м, 6H), 1,54 (с, 3H), 1,50 - 1,45 (м, 10H), 1,42 (с, 3H), 1,38 - 1,27 (м, 6H), 1,24 (д, J=8,1 Гц, 5H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,71. PXMC: MC m/z=674,19 [M+1]; t_R=1,59 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=2,89 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 88: Біс((4,4-дифторциклогексил)метил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (88)



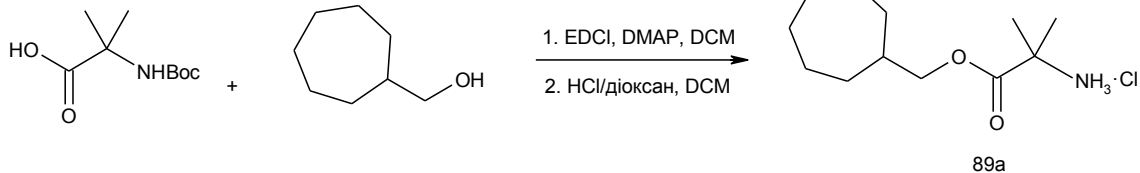
Синтез (4,4-дифторциклогексил)метил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (88a)

Проміжний продукт 88a синтезували так само, як і проміжний продукт 87a, використовуючи 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (0,5 г, 4,85 ммоль), (4,4-дифторциклогексил)метанол (1,22 мл, 8,15 ммоль) і 4N HCl/діоксан (10 мл) для одержання проміжного продукту 88a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,48 (с, 3H), 4,07 (д, J=6,0 Гц, 2H), 2,09 - 1,69 (м, 6H), 1,48 (с, 6H), 1,36 - 1,17 (м, 3H).

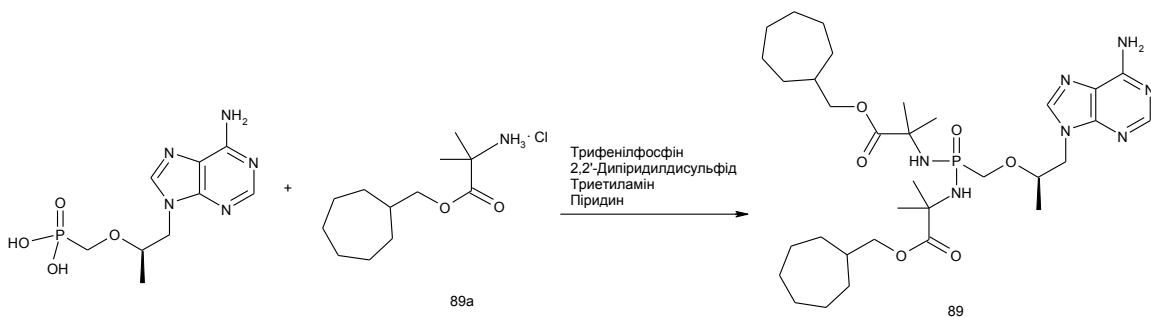


РМРА (100 мг, 0,348 ммоль), проміжний продукт 88a (246 мг, 1,05 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,475 мл), потім піридин (1,2 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °C протягом 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) і трифенілфосфін (430 мг, 1,74 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (1,4 мл), обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргоном. Прозорий жовтий розчин переносили до перемішаної суспензії вищевказаної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °C протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл × 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, і сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM). Колонку елюювали 100 % EtOAc 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв для отримання суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (88). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,25 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,05 - 7,91 (м, 1H), 5,92 (с, 2H), 4,44 - 4,04 (м, 3H), 4,05 - 3,92 (м, 4H), 3,84 - 3,44 (м, 4H), 2,09 (д, J=23,7 Гц, 3H), 1,89 - 1,65 (м, 4H), 1,55 - 1,09 (м, 22H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,86. PXMC: MC m/z=722,34 [M+1]; t_R=1,34 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 89: Біс(циклогептилметил) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (89)

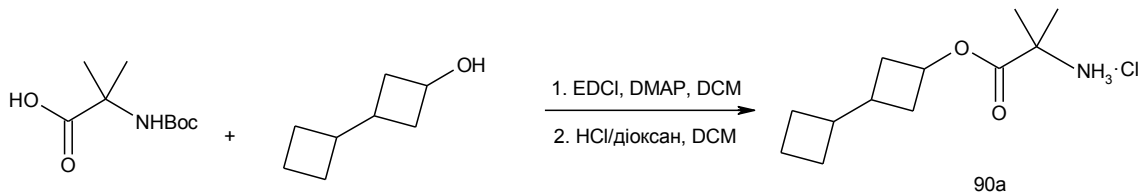


Розчиняли 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (2,5 г, 12,3 ммоль), циклогептилметанол (8 г, 17,1 ммоль), 4-диметиламінопіридин (4,5 г, 36,9 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметил-пропан-1-аміну (7,07 г, 36,9 ммоль) у дихлорметані (30 мл) і перемішували при кімнатній температурі. Через 17 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (2 × 50 мл), насиченим розчином хлориду амонію (50 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-50 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, зливали, і видаляли розчинник при зниженому тиску. До розчину залишку в дихлорметані (10 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 10 мл, 24,6 ммоль). Через 18 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випаровували з дихлорметаном (40 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин. При триманні проміжного продукту 89a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,67 (с, 3H), 3,98 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,887 - 1,883 (м, 1H), 1,74 - 1,60 (м, 3H), 1,58 - 1,50 (м, 2H), 1,49 (с, 6H), 1,46 - 1,12 (м, 6H).



РМРА (150 мг, 0,522 ммоль) і сполуку 89а (417 мг, 1,67 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,755 мл), потім піридин (3 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (575 мг, 2,61 ммоль) і трифенілфосфін (685 мг, 2,61 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (3 мл), і обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргonom. Прозорий жовтий розчин переносили до перемішаної суспензії вищевказаної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випаровували з толуолом (30 мл x 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на флеш-колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (89). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 6,18 (с, 2H), 4,35 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,99 - 3,82 (м, 6H), 3,78 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,73 - 3,56 (м, 2H), 3,46 (дд, J=12,7, 9,9 Гц, 1H), 2,27 (с, 8H), 1,92 - 1,56 (м, 10H), 1,53 (с, 4H), 1,46 (д, J=1,7 Гц, 8H), 1,40 (с, 3H), 1,25 (ддт, J=15,0, 9,1, 2,7 Гц, 4H), 1,18 (д, J=6,3 Гц, 3H), ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,80. РХМС: МС m/z=678,16 [M+1]; t_R=1,66 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 м - C18 100Å, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

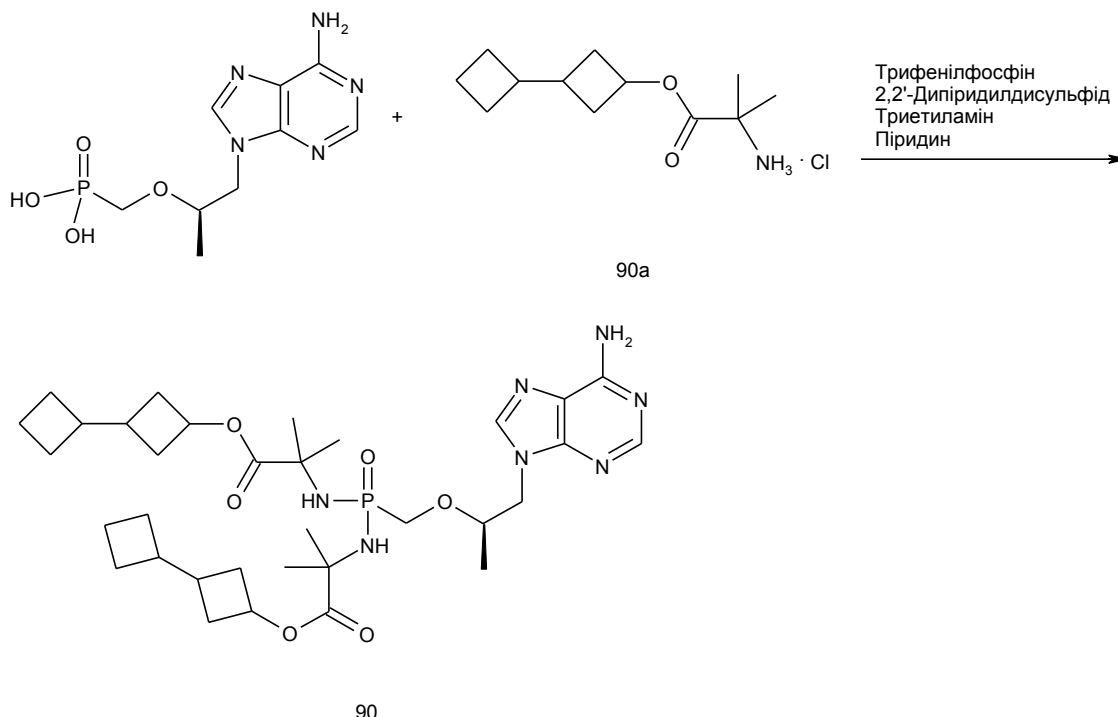
Приклад 90: Ди([1,1'-біс(циклобутан)]-3-іл) 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (90)



Розчинили 2-(трет-бутоксикарбоніламіно)-2-метил-пропанову кислоту (1,2 г, 5,9 ммоль), [1,1'-бі(циклобутан)]-п (1,05 г, 8,32 ммоль), 4-диметиламінопіридин (2,16 г, 17,7 ммоль) і гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, іметил-пропан-1-аміну (3,39 г, 17,7 ммоль) у дихлорметані (30 мл) і перемішували при кімнатній температурі.

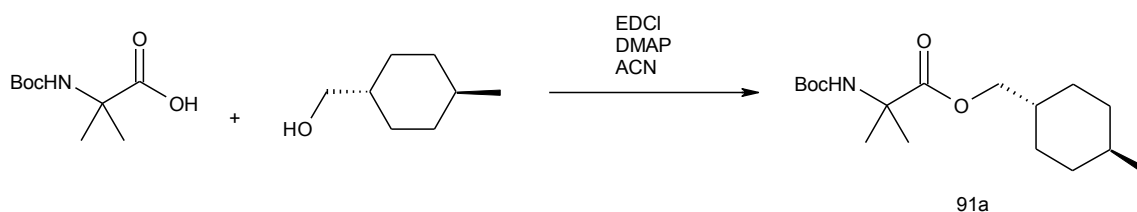
Через 17 год. розбавляли реакційну суміш DCM (10 мл). Розчин промивали водою (2 × 20 мл), насиченим розчином хлориду амонію (20 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-50 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску.

До розчину залишку в дихлорметані (6 мл) додавали розчин хлороводню в 1,4-діоксані (4N, 6,2 мл, 24,6 ммоль). Через 18 год. розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок випарювали з дихлорметаном (40 мл). Залишок витримували у високому вакуумі протягом 5 годин з отриманням проміжного продукту 90a. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,64 (с, 3H), 4,91 - 4,84 (м, 1H), 2,45 - 2,25 (м, 3H), 2,08 - 1,86 (м, 3H), 1,83 - 1,52 (м, 6H), 1,47 (с, 6H).



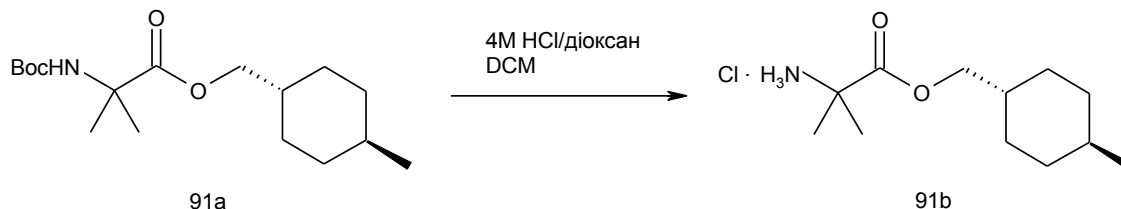
PMРA (150 мг, 0,522 ммоль), проміжний 90a (410 мг, 1,66 ммоль) відбирали у флакон об'ємом 8 мл, оснащений мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,755 мл), потім піридин (3 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (575 мг, 2,61 ммоль) і трифенілфосфін (685 мг, 2,61 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (3 мл), і обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргонем. Прозорий жовтий розчин переносили до перемішаної суспензії вищевказаної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (30 мл × 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на колонку масою 24 г, сушили колонку пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 50 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) з отриманням сполуки 90. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,93 (с, 2H), 4,86 - 4,75 (м, 2H), 4,34 (дд, J=14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,00 - 3,83 (м, 1H), 3,74 - 3,57 (м, 2H), 3,55 - 3,35 (м, 2H), 2,46 - 2,29 (м, 6H), 2,21 - 2,01 (м, 5H), 1,90 - 1,73 (м, 5H), 1,72 - 1,57 (м, 8H), 1,51 (с, 3H), 1,44 (с, 6H), 1,38 (с, 3H), 1,19 (д, J=6,2 Гц, 3H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,69. PXMC: MC m/z=674,14 [M+1]; t_R=1,63 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 91: Біс((транс-4-метилциклогексил)метил) 2,2'-((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (91)



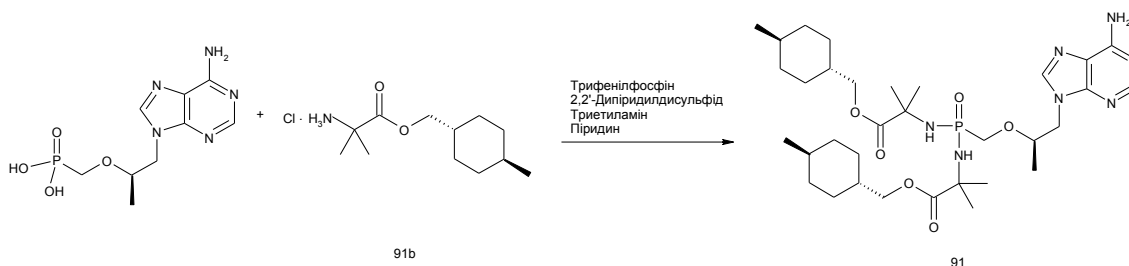
Синтез (транс-4-метилциклогексил)метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (91a)

До суміші (транс-4-метилциклогексил)метанола (1,0 г, 7,80 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (2,4 г, 11,7 ммоль) і DMAP (1,91 г, 15,6 ммоль) в ацетонітрілі (30 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (2,42 г, 15,6 ммоль) при кімнатній температурі. Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., гасили водою й концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили та концентрували у вакуумі, і залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc 0 до 50 % гексану) з отриманням проміжної сполуки 91a. ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 5,62 (с, 1H), 3,88 (д, J=6,4 Гц, 2H), 1,83 - 1,67 (м, 4H), 1,56 (м, 1H), 1,45 - 1,26 (м, 16H), 1,10 - 0,83 (м, 7H). PXMC: MC m/z=313,83 [M+1]; t_R=2,12 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



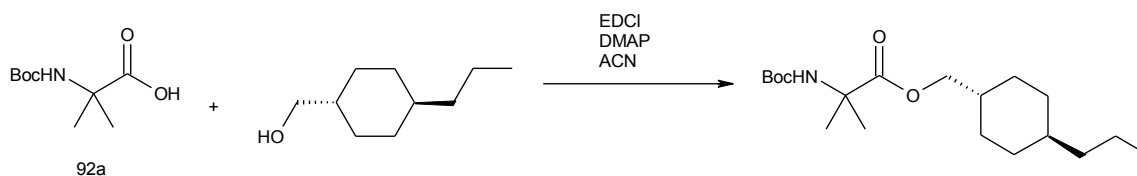
Синтез (транс-4-метилциклогексил)метил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (91b)

До розчину проміжного продукту 91a (2,1 г, 6,70 ммоль) у DCM (10 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (10 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висушували у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 91b. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,00 (шс, 3H), 4,04 (д, J=6,5 Гц, 2H), 1,91 - 1,58 (м, 11H), 1,32 (м, 1H), 1,09 - 0,85 (м, 7H). PXMC: MC m/z=214,02 [M+1-HCl]; t_R=1,89 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



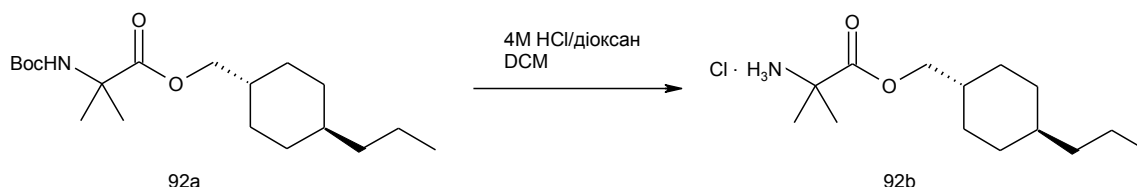
Суміш РМРА (300 мг, 1,04 ммоль), проміжного продукту 91b (800 мг, 3,20 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (1,15 г, 5,22 ммоль) і трифенілфосфіну (1,37 г, 5,22 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (7 мл). Додавали TEA (1,16 мл, 8,36 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °C протягом 20 год., концентрували у вакуумі, кілька разів випарювали з толуолом, розчиняли в EtOAc, кілька разів енергійно промивали насич. бікарбонатом натрію, сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 15 % в DCM) і преп. ВЕРХ (ACN від 0 до 100 % протягом 5 хв у воді та 100 % протягом 18 хв) для отримання зазначеної в заголовку сполуки (91). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,24 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 5,94 (с, 2H), 4,34 (дд, J=14,5, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, J=14,5, 7,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,82 (м, 5H), 3,74 (д, J=10,7 Гц, 1H), 3,66 (дд, J=12,7, 8,9 Гц, 1H), 3,56 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=12,7, 9,9 Гц, 1H), 1,83 - 1,65 (м, 8H), 1,63 - 1,55 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,49 - 1,44 (м, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,37 - 1,24 (м, 2H), 1,18 (д, J=6,2 Гц, 3H), 1,11 - 0,83 (м, 14H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,60. PXMC: MC m/z=678,36 [M+1]; t_R=1,94 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=6,95 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 92: Біс(4-пропілциклогексил)метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (92a)



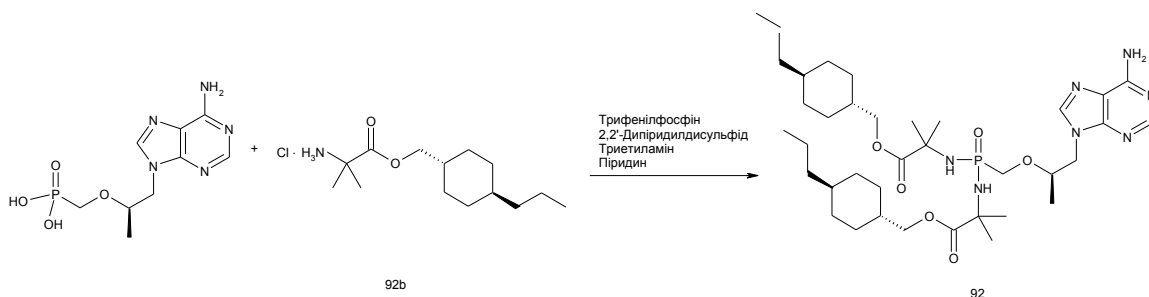
Синтез (транс-4-пропілциклогексил)метил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (92a)

До суміші (транс-4-пропілциклогексил)метанолу (1,0 г, 6,40 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (1,951 г, 9,60 ммоль) і DMAP (1,56 г, 12,8 ммоль) у ацетонітрилі (30 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіміду (1,99 г, 12,8 ммоль) при кімнатній температурі. Після цього суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 год., гасили водою й концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 50 % гексану) з отриманням проміжної сполуки 92a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 5,55 (шс, 1H), 3,88 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 1,83 - 1,70 (м, 4H), 1,67 - 1,49 (м, 1H), 1,45 - 1,29 (м, 17H), 1,28 - 1,13 (м, 3H), 1,10 - 0,80 (м, 7H). PXMC: MC $m/z=341,80$ [$M+1$]; $t_R=2,07$ хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв.



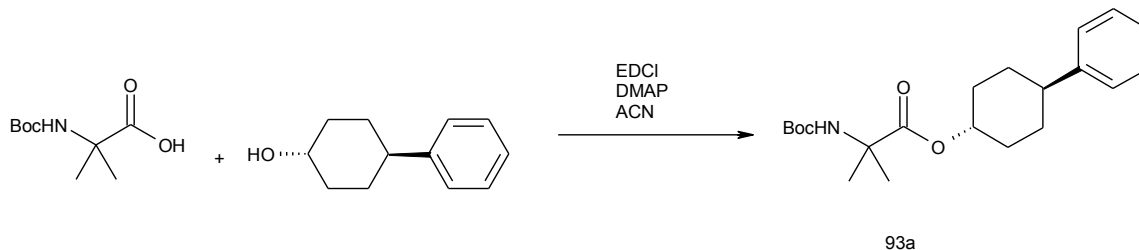
Синтез (транс-4-пропілциклогексил)метил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (92b)

До розчину проміжного продукту 92a (2,0 г, 5,86 ммоль) у DCM (5 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (4,83 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висушували у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 92b. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,00 (шс, 3H), 4,04 (д, $J=6,6$ Гц, 2H), 1,88 - 1,59 (м, 11H), 1,33 (м, 2H), 1,26 - 1,11 (м, 3H), 1,05 - 0,81 (м, 7H). PXMC: MC $m/z=242,05$ [$M+1-HCl$]; $t_R=1,38$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв.



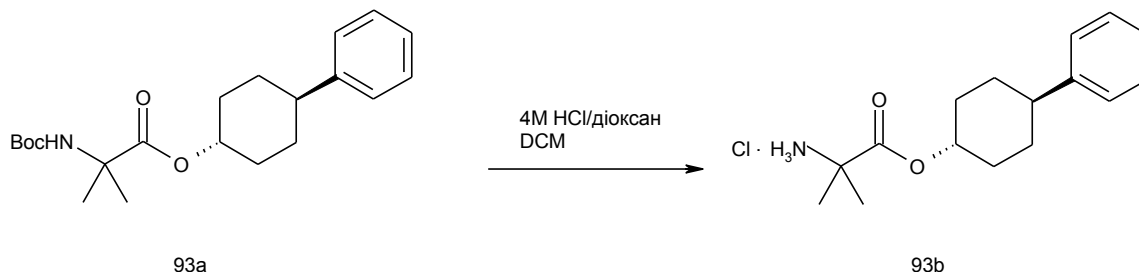
Суміш РМРА (400 мг, 1,39 ммоль), проміжного продукту 92b (1,16 г, 4,18 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (1,53 г, 6,96 ммоль) і трифенілфосфіну (1,83 г, 6,96 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (10 мл). Додавали триетиламін (1,54 мл, 11,10 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 °С протягом 20 год., концентрували у вакуумі, кілька разів випарювали з толуолом, розчиняли в EtOAc, кілька разів енергійно промивали насич. бікарбонатом натрію, сушили сульфатом натрію, концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 10 % в DCM) і преп. ВЕРХ (ACN 100 % протягом 43 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (92). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,24 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 5,99 (с, 2H), 4,34 (дд, $J=14,5$, 3,3 Гц, 1H), 4,17 (дд, $J=14,5$, 7,0 Гц, 1H), 4,01 - 3,83 (м, 5H), 3,75 (д, $J=10,7$ Гц, 1H), 3,66 (дд, $J=12,7$, 8,9 Гц, 1H), 3,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=12,7$, 9,8 Гц, 1H), 1,82 - 1,68 (м, 8H), 1,60 (м, 2H), 1,53 (с, 3H), 1,50 - 1,42 (м, 6H), 1,40 (с, 3H), 1,38 - 1,29 (м, 4H), 1,24 - 1,10 (м, 9H), 1,09 - 0,80 (м, 14H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,58. PXMC: MC $m/z=734,42$ [$M+1$]; $t_R=2,15$ хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=8,35$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 93: Біс(транс-4-фенілциклогексил (2,2'-((((((R)-1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (93)



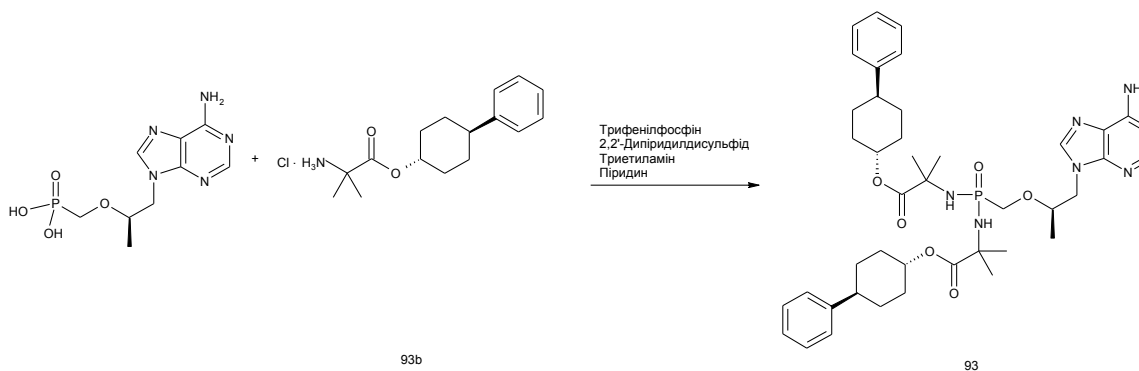
Синтез транс-4-фенілциклогексил 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропаноату (93a)

До розчину транс-4-фенілциклогексанолу (1,0 г, 5,67 ммоль), 2-((трет-бутоксикарбоніл)аміно)-2-метилпропанової кислоти (1,73 г, 8,51 ммоль) і DMAP (1,39 г, 11,3 ммоль) в ацетонітрилі (30 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (1,76 г, 11,3 ммоль) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 год., гасили водою та концентрували у вакуумі. Отриманий залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим сольовим розчином, сушили сульфатом натрію, і концентрували у вакуумі й очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 50 % гексану) з отриманням проміжної сполуки 93a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 7,36 - 7,11 (м, 5H), 5,55 (шс, 1H), 4,76 (м, 1H), 2,59 (м, 1H), 2,10 - 2,01 (м, 2H), 1,96 - 1,86 (м, 2H), 1,72 - 1,58 (м, 2H), 1,57 - 1,45 (м, 2H), 1,42 - 1,32 (м, 15H). PXMC: MC m/z =361,84 $[M+1]^+$; t_R =1,85 хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв.



Синтез транс-4-фенілциклогексил-2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (93b)

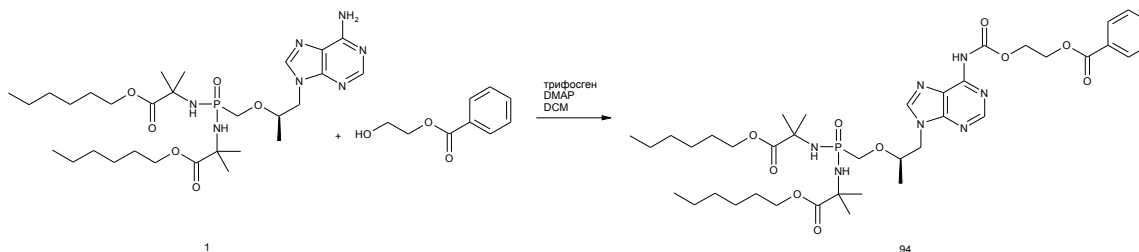
До суміші проміжного продукту 93a (1,1 г, 3,04 ммоль) у DCM (5 мл) повільно додавали 4M HCl у діоксані (2,51 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., концентрували у вакуумі, спільно випарювали з DCM декілька разів, і висувували у високому вакуумі протягом 15 год. з отриманням проміжного продукту 93b. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 9,06 (шс, 3H), 7,34 - 7,26 (м, 2H), 7,24 - 7,13 (м, 3H), 4,92 (м, 1H), 2,57 (м, 1H), 2,18 (дд, J =12,9, 4,2 Гц, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,89 - 1,50 (м, 10H).



Суміш РМРА (320 мг, 1,11 ммоль), проміжного продукту 93b (929 мг, 3,12 ммоль), 2,2'-дипіридилдисульфід (1,23 г, 5,57 ммоль) і трифенілфосфіну (1,46 г, 5,57 ммоль) кілька разів продували азотом і розчиняли в піридині (10 мл). Додавали TEA (1,54 мл, 11,10 ммоль). Отриману суміш перемішували при 90 $^{\circ}\text{C}$ протягом 2 год., концентрували у вакуумі, кілька разів випарювали з толуолом, розчиняли в EtOAc, кілька разів енергійно промивали насич. розчином бікарбонату натрію, сушили сульфатом натрію, концентрували й очищали хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 10 % в DCM) з отримання зазначеної в заголовку сполуки (93). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,26 (с, 1H), 8,09 (с, 1H), 7,36 - 7,14 (м, 10H), 6,12 (с, 2H), 4,78 (м, 2H), 4,36 (дд, J =14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J =14,5, 7,0 Гц, 1H), 3,96 (м, 1H), 3,78 (д, J =10,6 Гц, 1H), 3,69 (дд, J =12,6, 8,9 Гц, 1H), 3,60 (д, J =10,7 Гц, 1H), 3,49 (дд, J =12,6, 9,8 Гц, 1H), 2,57 (м, 2H), 2,12 - 2,01 (м, 4H), 1,96 - 1,84 (м, 4H), 1,73 - 1,44 (м, 17H), 1,42 (с, 3H), 1,21 (д, J =6,2 Гц, 3H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,68. PXMC: MC m/z =774,31 $[M+1]^+$; t_R =1,90 хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex

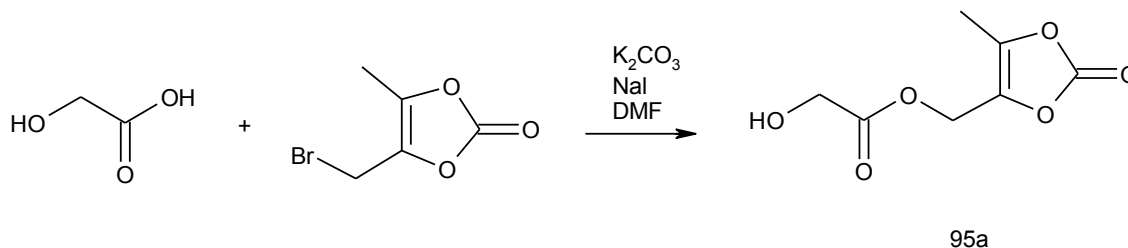
Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =6,99 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 94: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((2-(бензоїлокси)етокси)карбоніл)аміно)-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (94)



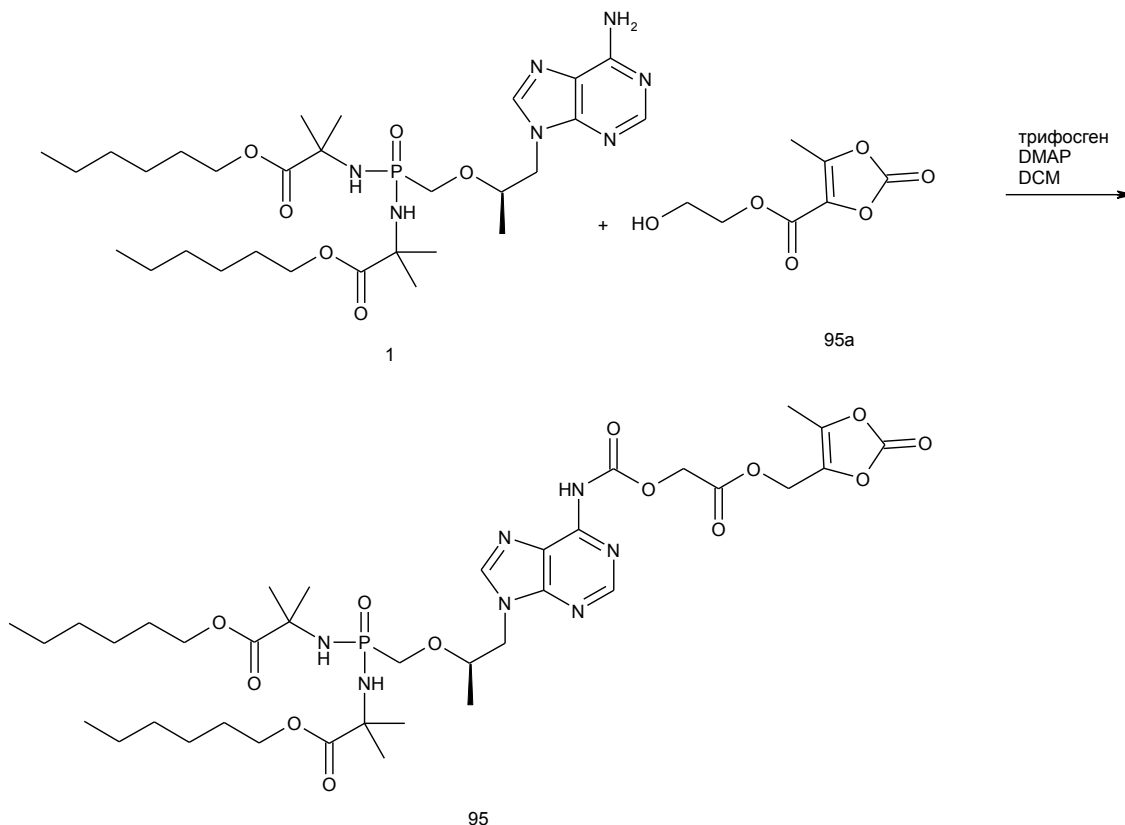
До суміші 1 (200 мг, 0,32 ммоль) і трифосгену (38 мг, 0,128 ммоль) у DCM (4 мл) повільно порціями додавали DMAP (234 мг, 1,92 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали 2-бензоїлоксиетанол (60 мг, 0,46 моль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год., концентрували у вакуумі й очищали колонковою хроматографією на силікагелі з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (94). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 9,67 (шс, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 8,01 - 7,92 (м, 2H), 7,65 - 7,57 (м, 1H), 7,47 - 7,40 (м, 2H), 4,59 - 4,53 (м, 4H), 4,36 (дд, J =14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,19 (дд, J =14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,16 - 3,99 (м, 4H), 3,93 (м, 1H), 3,73 (д, J =10,7 Гц, 1H), 3,67 (дд, J =12,8, 8,7 Гц, 1H), 3,55 (д, J =10,8 Гц, 1H), 3,43 (дд, J =12,8, 9,7 Гц, 1H), 1,68 - 1,55 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,44 - 1,37 (м, 6H), 1,38 - 1,23 (м, 15H), 1,16 (д, J =6,2 Гц, 3H), 0,92 - 0,82 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,71. РХМС: МС m/z =818,30 $[M+1]$; t_R =1,88 хв, система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв. ВЕРХ: t_R =7,42 хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 95: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((2-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-2-оксоетокси)карбоніл)аміно)-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (95)



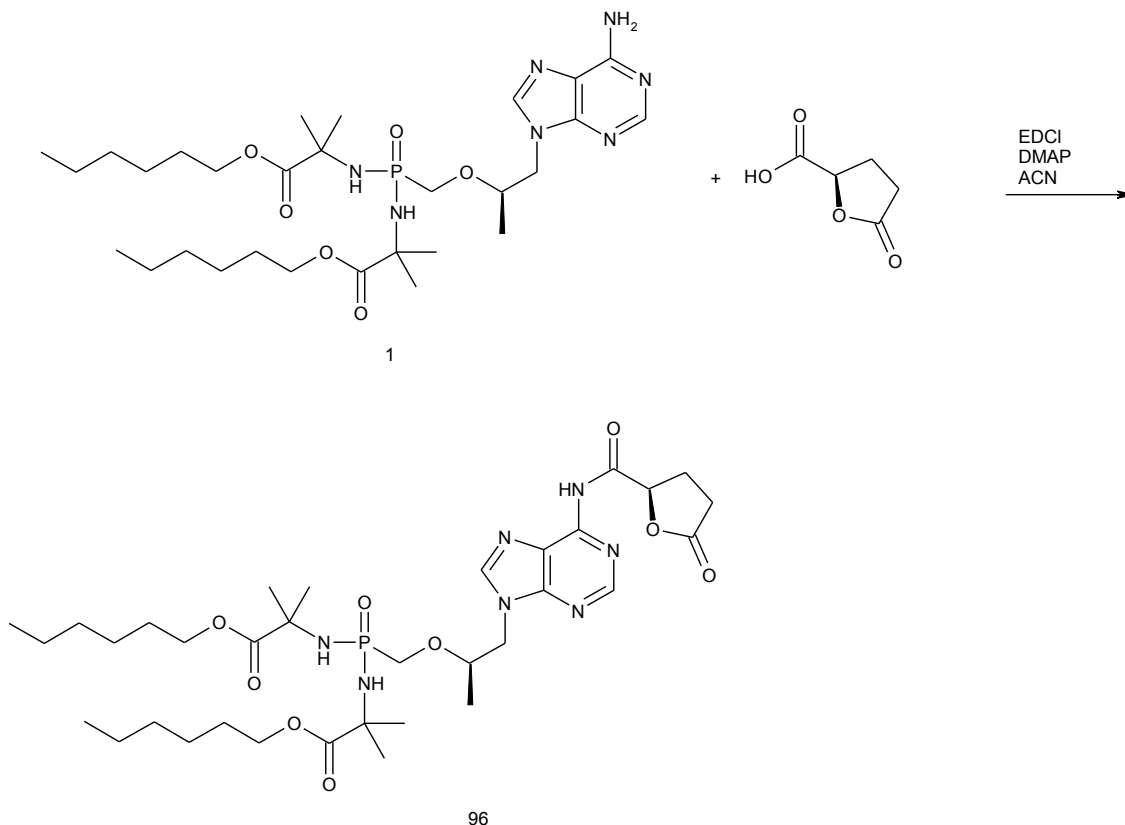
Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 2-гідроксиацетату (95a)

До суспензії K_2CO_3 (716 мг, 5,18 ммоль) у DMF (5 мл) додавали гліколеву кислоту (197 мг, 2,59 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв, додавали NaI (39 мг, 0,259 ммоль) і 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (500 мг, 2,59 ммоль). суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 год., фільтровану масу промивали DCM, об'єднаний фільтрат концентрували у вакуумі, і одержаний залишок очищали хроматографією на силікагелі (EtOAc від 0 до 70 % у гексані) з отримання проміжного продукту 95a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 4,95 (с, 2H), 4,13 (д, J =6,5 Гц, 2H), 3,25 (т, J =6,5 Гц, 1H), 2,16 (с, 3H).



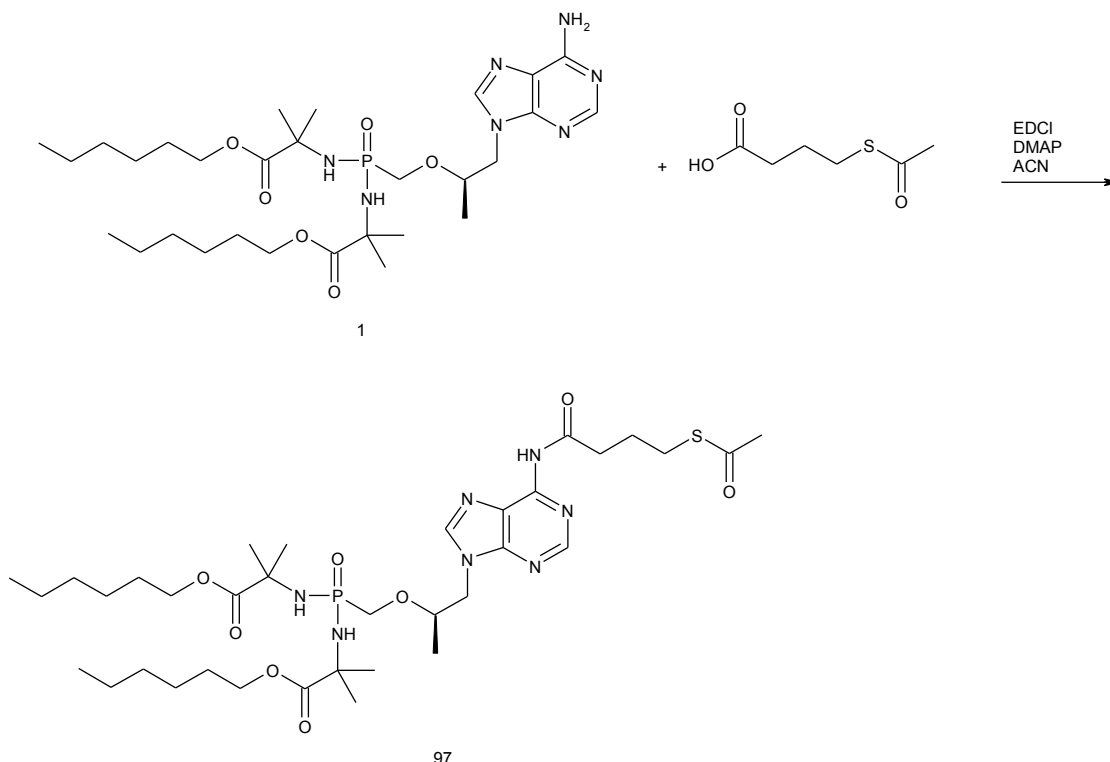
До суміші 1 (100 мг, 0,160 ммоль) і трифосгену (31,3 мг, 0,105 ммоль) у DCM (2 мл) повільно порціями додавали DMAP (117 мг, 0,959 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали проміжний продукт 95a (60 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували протягом 2 год. і додавали додатково трифосген (30 мг). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі, концентрували у вакуумі, розчиняли в ACN та очищали преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 5 хвилин і ACN 100 % протягом 10 хв) і хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 10 % у DCM) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (95). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 9,10 (шс, 1H), 8,64 (с, 1H), 8,35 (с, 1H), 5,01 (с, 2H), 4,77 (с, 2H), 4,48 - 4,42 (м, 1H), 4,27 (дд, $J=14,6, 7,1$ Гц, 1H), 4,17 - 4,01 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,82 - 3,66 (м, 2H), 3,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=12,8, 9,7$ Гц, 1H), 2,16 (с, 3H), 1,69 - 1,55 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41 - 1,26 (м, 15H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,95 - 0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,67. PXMC: MC $m/z=840,22$ [$M+1$]; $t_R=1,99$ хв; Система PX: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=7,10$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 96: Дигексил 2,2'-((((R)-1-(6-(((R)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбоксамідо)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл)біс(2-метилпропаноат) (96)



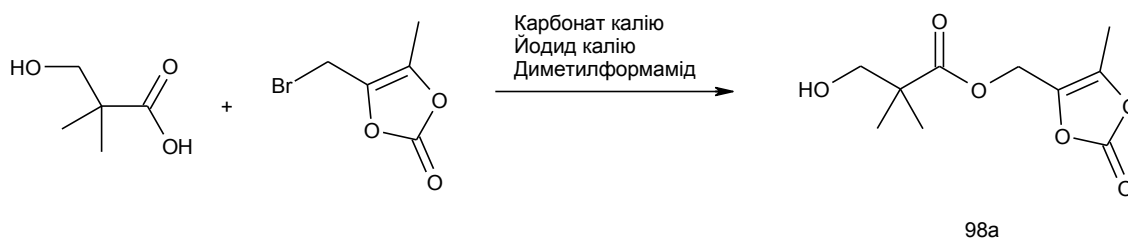
До суміші (R)-5-оксотетрагідрофуран-2-карбонової кислоти (41,6 мг, 3,2 ммоль) і DMAP (39 мг, 0,32 ммоль) в ACN (4 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (61,3 мг, 3,20 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали сполуку 1 (100 мг, 0,16 ммоль) у DCM (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., гасили додаванням води (0,5 мл) і очищали преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 8 хвилин і ACN 100 % протягом 10 хвилин) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (96). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 9,27 (с, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 5,55 (дд, $J=8,6, 5,3$ Гц, 1H), 4,45 (дд, $J=14,6, 3,2$ Гц, 1H), 4,27 (м, 1H), 4,17 - 4,02 (м, 4H), 3,97 (м, 1H), 3,79 - 3,62 (м, 2H), 3,58 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=12,7, 9,8$ Гц, 1H), 2,78 - 2,66 (м, 1H), 2,62 - 2,54 (м, 2H), 2,46 - 2,36 (м, 1H), 1,70 - 1,56 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,41 - 1,25 (м, 15H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,95 - 0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,73. РХМС: МС $m/z=738,24$ [$M+1$]; $t_R=1,92$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-1,8 хв 2-100 % ацетонітрил, 1,8 хв-1,85 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 1,85 хв-2,00 хв 2 % АЦН за 1800 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=6,32$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 97: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(4-(ацетилтіо)бутанамідо)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (97)



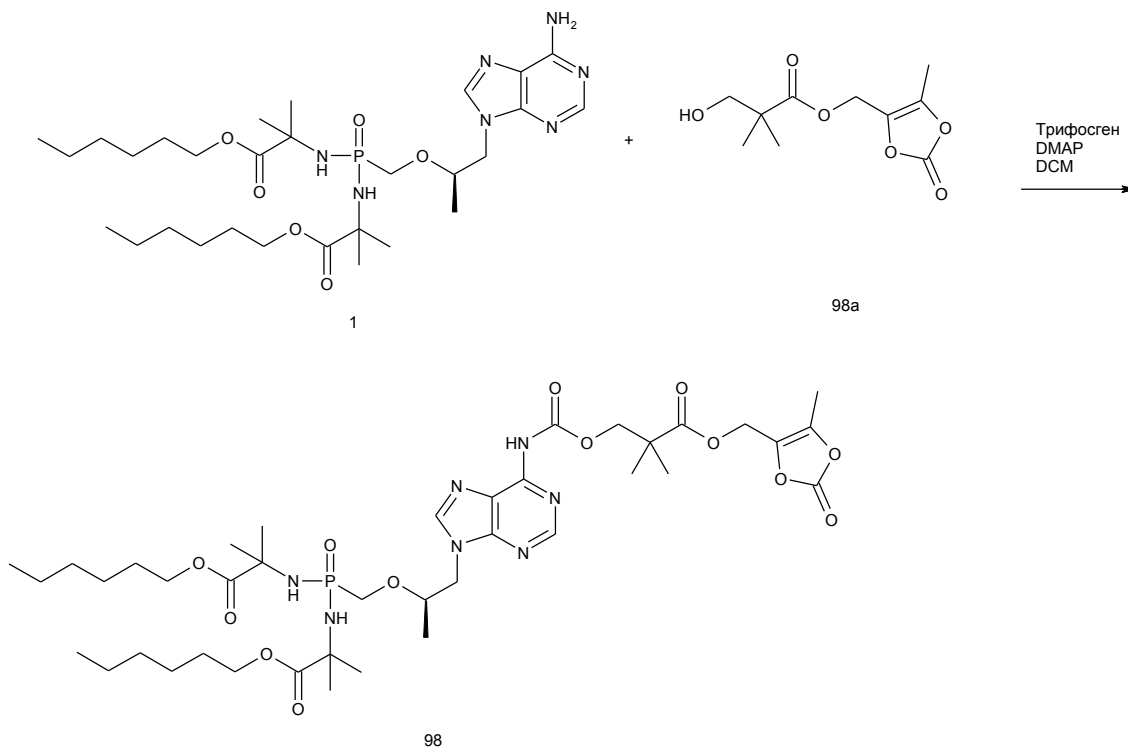
До суміші 4-(ацетилтіо)бутанової кислоти (41,6 мг, 0,26 ммоль) і DMAP (39 мг, 0,32 ммоль) в ACN (4 мл) додавали гідрохлорид 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (61,3 мг, 0,32 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв і додавали сполуку 1 (100 мг, 0,16 ммоль) у DCM (1 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год., гасили додаванням води (0,5 мл) і очищали преп. ВЕРХ (ACN від 10 до 100 % у воді протягом 5 хв, і ACN 100 % протягом 13 хв) і хроматографією на силікагелі (MeOH від 0 до 10 % у DCM) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (97). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 9,02 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,43 (дд, $J=14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=14,5$, 7,2 Гц, 1H), 4,18 - 4,02 (м, 4H), 3,96 (м, 1H), 3,80 - 3,64 (м, 2H), 3,58 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=12,7$, 9,9 Гц, 1H), 2,98 (т, $J=7,2$ Гц, 2H), 2,88 (т, $J=7,3$ Гц, 2H), 2,33 (с, 3H), 1,97 (м, 2H), 1,63 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (с, 6H), 1,42 - 1,23 (м, 15H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,96 - 0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,79. РХМС: МС $m/z=770,36$ $[M+1]$; $t_R=1,78$ хв, система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 50 $\times$ 3,0 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % мурашиною кислотою, вода з 0,1 % мурашиною кислотою; Градієнт: 0 хв-0,2 хв 40 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 40 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,80 хв 100 % ацетонітрил, 2,80-2,81 хв 100 %-40 % за 1100 мкл/хв. ВЕРХ: $t_R=7,09$ хв; Система ВЕРХ: 1290 Infinity II.; Колонка: Phenomenex 2,6 μ C18 100A, 100 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 0 хв-8,5 хв 2-98 % АЦН за 1,5 мл/хв.

Приклад 98: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(((2,2-диметил-3-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-3-оксипропоксикарбоніл)аміно)-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (98)



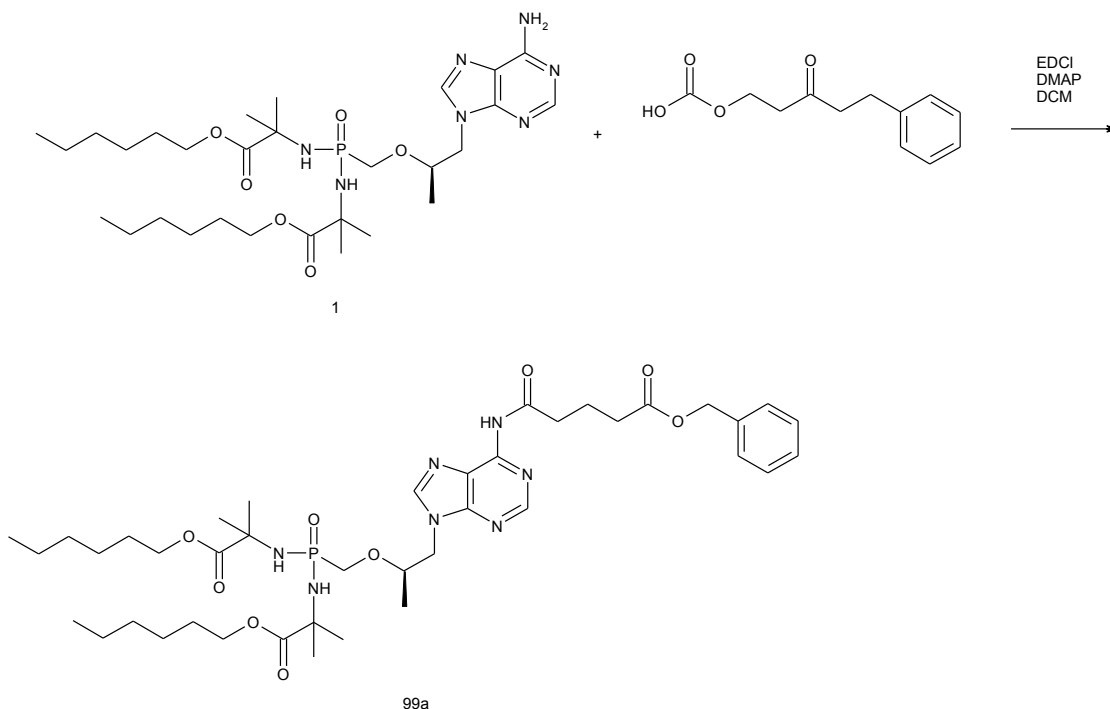
Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 3-гідрокси-2,2-диметил-пропаноату (98a)

Додавали 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (1,20 г, 5,93 ммоль) до суміші 3-гідрокси-2,2-диметилпропанової кислоти (700 мг, 5,93 ммоль), калію карбонату (983 мг, 7,11 ммоль) і натрію йодиду (888 мг, 5,93 ммоль) у N, N-диметилформаміді (10 мл) при 0 °С. Через 16 год. тверді речовини видаляли фільтруванням і промивали етилацетатом (20 мл). Залишену рідину промивали етилацетатом (20 мл). Розчин промивали водним розчином хлориду літію (5 %, 2 $\times$ 25 мл) і насиченим сольовим розчином (25 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-100 % етилацетат/гексани з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску, отримуючи проміжний продукт 98a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 4,88 (с, 2H), 3,56 - 3,46 (м, 2H), 2,94 (с, 1H), 2,15 (с, 3H), 1,15 (с, 6H).



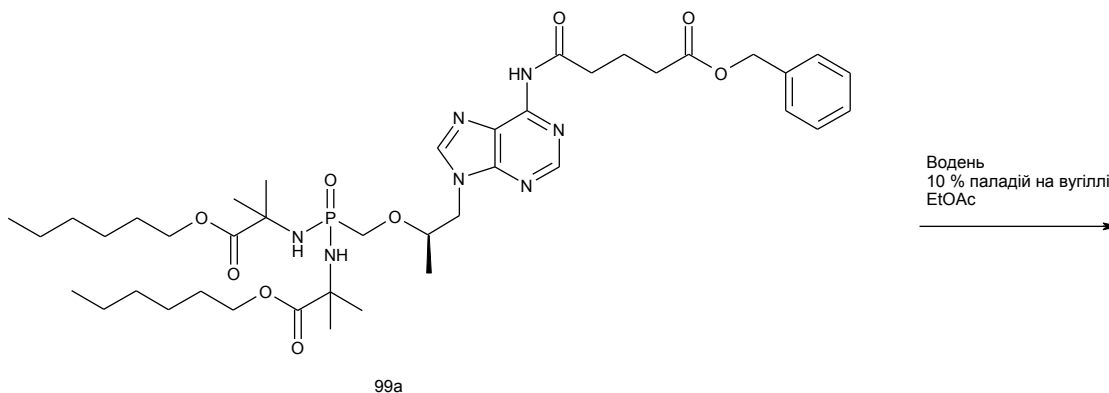
Додавали 4-диметиламінопіридин (58,6 мг, 0,479 ммоль) до розчину трифосгену (14,2 мг, 0,0479 ммоль) у дихлорметані (4 мл), утворювалася тверда речовина. Через 1 хвилину додавали сполуку 1 (100 мг, 0,160 ммоль), тверді речовини розчинялися. Через 15 хвилин додавали проміжний продукт 98a (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 3-гідрокси-2,2-диметил-пропаноат (73,6 мг, 0,160 ммоль). Через 20 год. розбавляли суміш дихлорметаном (5 мл). Суміш промивали водою (3 × 5 мл) і насиченим хлоридом амонію (5 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-30 % метанол/дихлорметан). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (98). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,71 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 4,90 (с, 2H), 4,44 (дд, $J=14,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,32 - 4,21 (м, 3H), 4,18 - 4,01 (м, 4H), 4,01 - 3,91 (м, 1H), 3,78 - 3,63 (м, 2H), 3,57 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,45 (дд, $J=12,7$, 9,8 Гц, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,71 - 1,57 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,49 - 1,42 (м, 6H), 1,42 - 1,24 (м, 21H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,96 - 0,85 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,63 (п, $J=10,0$ Гц). РХМС: МС $m/z=882,18$ [$M+1$]; $t_R=1,743$ хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: $t_R=3,888$ хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 99: (5-Метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 5-[[[9-[(2R)-2-[біс[(2-гексокси-1,1-диметил-2-оксо-етил)аміно]форсфориломети]пропіл]пурин-6-іл]аміно]-5-оксо-пентаноат (99)



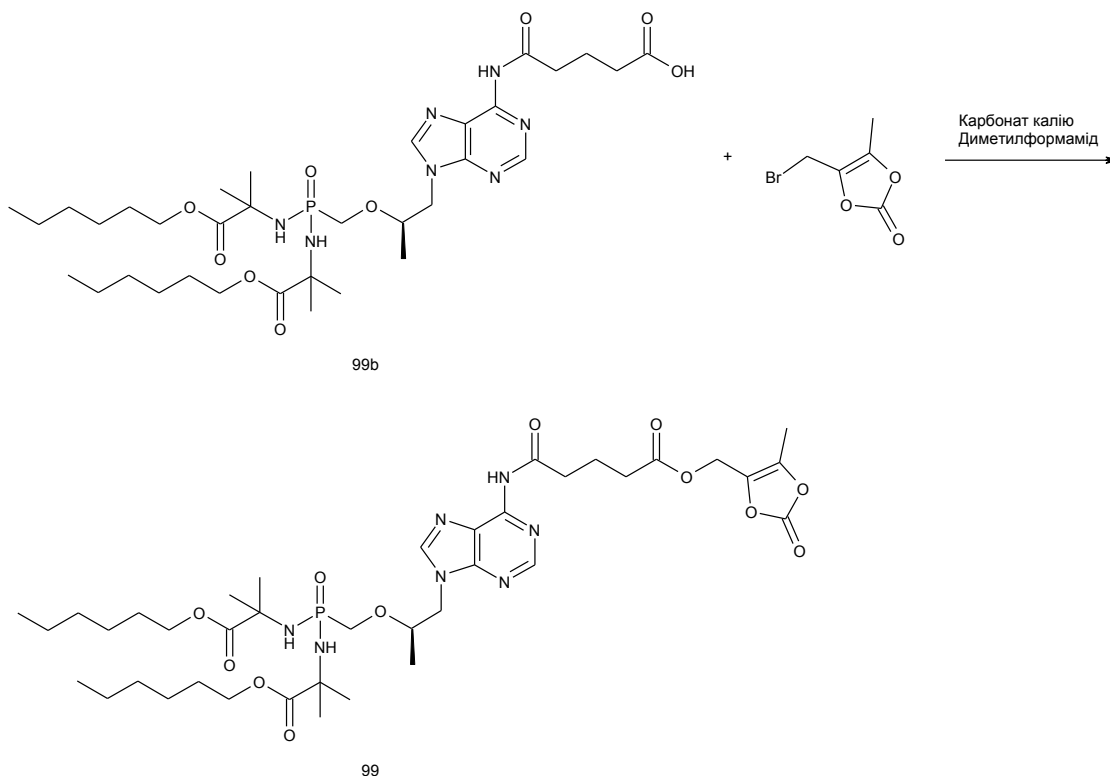
Синтез бензил 5-[[9-[(2R)-2-[біс[(2-гексокси-1,1-диметил-2-оксо-етил)аміно]фосфорилметокси]пропіл]пурин-6-іл]аміно]-5-оксо-пентаноату (99a)

Розчин сполуки 1 (200 мг, 0,320 ммоль), 5-бензилокси-5-оксо-пентанової кислоти (85,2 мг, 0,384 ммоль), 4-диметиламінопіридину (78,1 мг, 0,639 ммоль) і гідрохлориду 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду (123 мг, 0,639 ммоль) у дихлорметані (4 мл) перемішували протягом 3 діб. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (20 мл). Суміш промивали водою (2 × 10 мл) і насиченим хлоридом амонію (10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали флеш-хроматографії (0-100 % етилацетат/гексани). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску, отримуючи проміжний продукт (99a). РХМС: МС m/z =830,24 [M+1]; t_R =1,760 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.



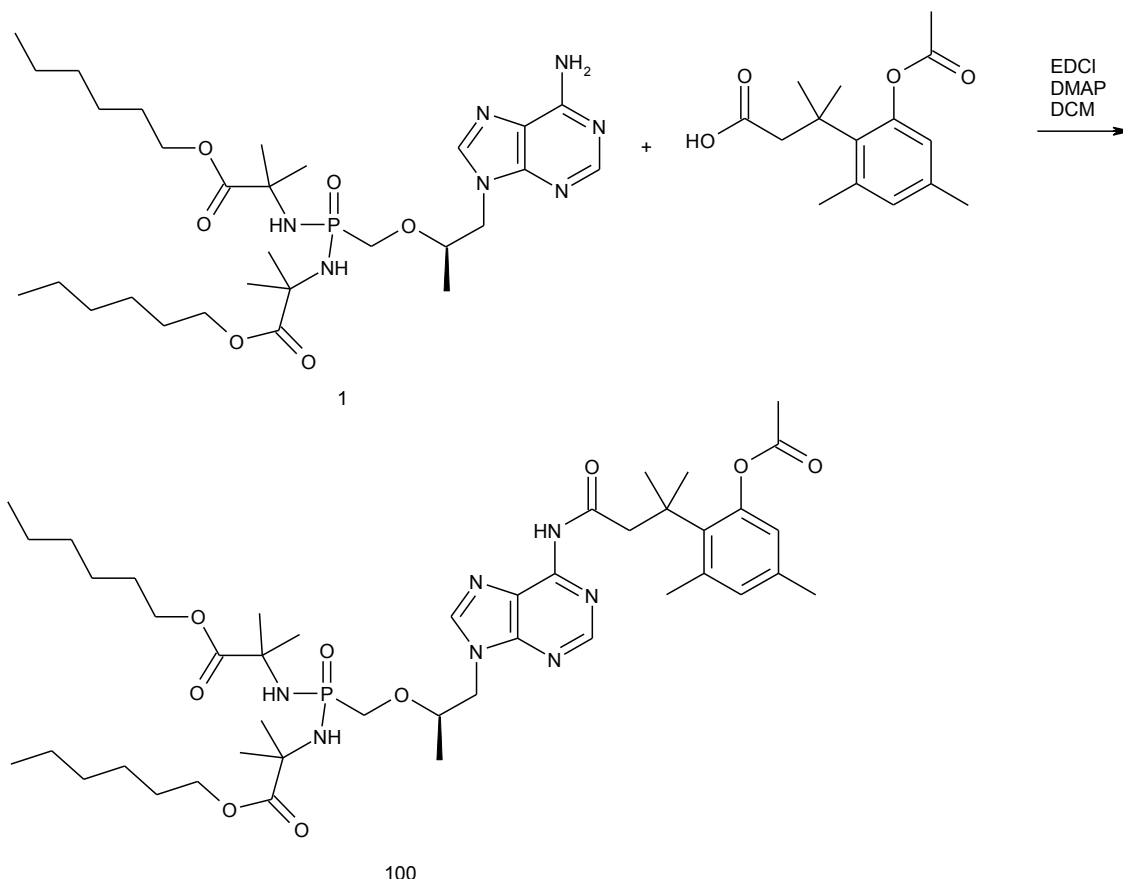
Синтез (R)-5-((9-(2-((біс((1-(гексилокси)-2-метил-1-оксопропан-2-іл)аміно)фосфорил)метокси)пропіл)-9H-пурин-6-іл)аміно)-5-оксопентанової кислоти (99b)

Додавали паладій на вугіллі (10 %, 90 мг, 0,084 ммоль) до розчину проміжного продукту 99a (235 мг, 0,283 ммоль) в етилацетаті (5 мл). Атмосферу створювали продуванням водню за допомогою балона. Суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері водню. Через 16 години водень видаляли. Паладій на вуглєці видаляли фільтрацією. Розчинник видаляли при зниженому тиску, отримуючи проміжний продукт 99b. РХМС: МС m/z =740,22 [M+1]; t_R =1,573 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 $\times$ 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.



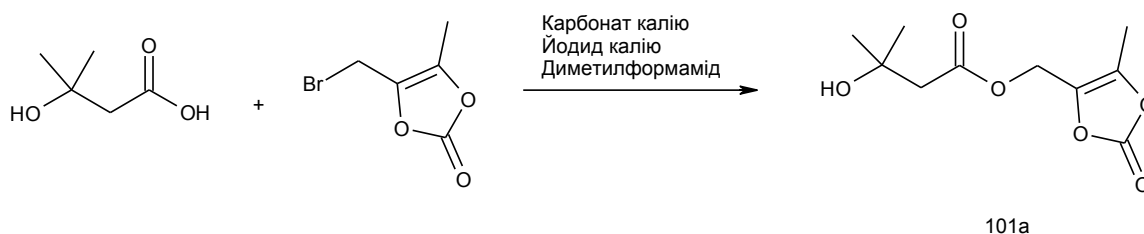
4-(Бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (21,9 мг, 0,114 ммоль) додавали до суміші проміжного продукту 99b (70,0 мг, 0,0946 ммоль) і карбонату калію (19,6 мг, 0,142 ммоль) у диметилформаміді (4 мл). Через 90 хв тверді частинки видаляли фільтруванням. Фільтрат розбавляли етилацетатом (20 мл) і промивали 5 % хлоридом літію (3 × 10 мл) і насиченим сольовим розчином (10 мл). Органічний шар сушили над безводним сульфатом магнію, і видаляли розчинник при зниженому тиску. Залишок піддавали препаративній ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода протягом 20 хвилин). Фракції, що містили продукт, об'єднували та піддавали ліофілізації, отримуючи зазначену в заголовку сполуку (99). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,95 (с, 1H), 8,61 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,43 (дд, J=14,5, 3,2 Гц, 1H), 4,26 (дд, J=14,6, 7,1 Гц, 1H), 4,18 - 4,01 (м, 4H), 4,01 - 3,92 (м, 1H), 3,77 - 3,64 (м, 2H), 3,57 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,45 (дд, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 2,88 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,48 (т, J=7,4 Гц, 2H), 2,14 (с, 3H), 2,04 - 1,98 (м, 2H), 1,70 - 1,56 (м, 4H), 1,52 (с, 3H), 1,49 - 1,41 (м, 6H), 1,41 - 1,23 (м, 12H), 1,20 (д, J=6,2 Гц, 3H), 0,97 - 0,83 (м, 6H). ³¹P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 17,69 (п, J=10,0 Гц). РХМС: МС m/z=852,27 [M+1]; t_R=1,680 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100Å, 50 × 2,1 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв. ВЕРХ: t_R=3,608 хв; Система ВЕРХ: Agilent серії 1100; Колонка: Gemini 5 μ C18 110Å, 50 × 4,6 мм; Розчинники: А = ацетонітрил з 5 % води та 0,1 % TFA, В = вода з 5 % ацетонітрилу та 0,1 % TFA; Градієнт: 0 хв-4,0 хв 2-95 % В, 4,0 хв-5,0 хв 95 % В, 5,0 хв-5,25 хв 95-98 % В, 5,25-5,50 хв 98 %-2 % В при 2 мл/хв.

Приклад 100: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(3-(2-ацетокси-4,6-диметилфеніл)-3-метилбутанамідо)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропанойл) (100)



Сполуку 1 (240 мг, 0,384 ммоль), 3-(2-ацетокси-4,6-диметил-феніл)-3-метил-бутанову кислоту (406 мг, 1,53 ммоль), 4-диметиламінопіридин (141 мг, 1,15 ммоль), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметилпропан-1-аміну (221 мг, 1.15 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 40 мл, оснащеного магнітною мішалкою, і додавали DCM (4 мл). Цю суміш продували аргоном, закривали пробкою і перемішували при кімнатній температурі 15 год. Реакційну суміш розбавляли DCM (15 мл). Розчин промивали водою (2 × 15 мл), один раз насиченим хлоридом амонію (15 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (4 мл), фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хв циклу) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (100). ¹H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил-d₃) δ 8,62 (с, 1H), 8,58 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 6,84 (д, J=2,0 Гц, 1H), 6,60 (д, J=2,0 Гц, 1H), 4,42 (дд, J=14,5, 3,1 Гц, 1H), 4,24 (дд, J=14,5, 7,1 Гц, 1H), 4,16 - 4,00 (м, 4H), 3,98 - 3,91 (м, 1H), 3,76 - 3,63 (м, 2H), 3,56 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,44 (дд, J=12,7, 9,8 Гц, 1H), 3,31 (с, 2H), 2,58 (с, 3H), 2,25 (д, J=2,8 Гц, 9H), 2,21 (с, 3H), 1,70 - 1,56 (м, 12H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (д, J=2,1 Гц, 6H), 1,38 (с, 6H), 1,35 - 1,25 (м, 7H), 1,19 (д, J=6,3 Гц, 3H), 0,96 - 0,83 (м, 6H). РХМС: МС m/z=872,4 [M+1]; t_R=1,82 хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

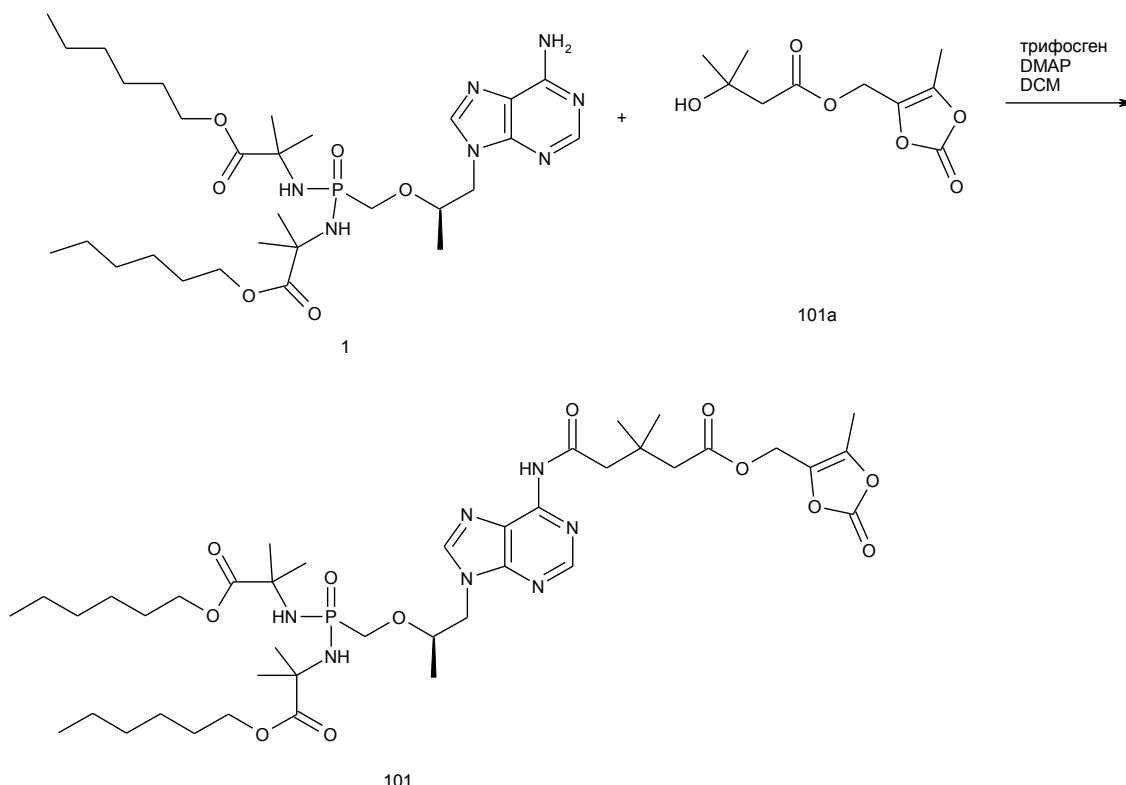
Приклад 101: Дигексил 2,2'-((((1-(6-((((2-метил-4-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-4-оксобутан-2-іл)окси)карбоніл)аміно)-9Н-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (101)



Синтез (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 3-гідрокси-3-метилбутаноату (101a)

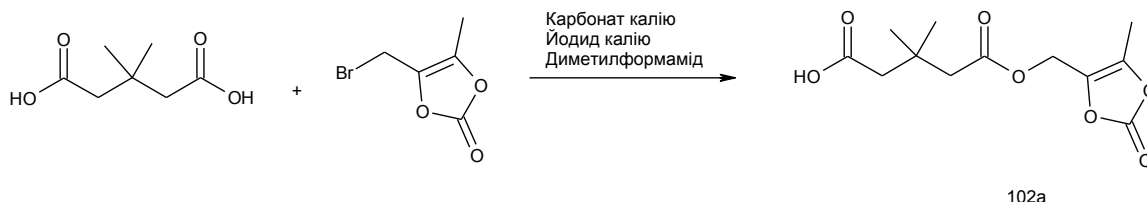
До охолодженої на льоді суміші 3-гідрокси-3-метил-бутанової кислоти (1 г, 8,47 ммоль), K₂CO₃ (1,4 г, 10,2 ммоль), NaI (1,27 г, 8,47 ммоль) і DMF (15 мл) по краплях додавали 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (1,7 мл, 8,47 ммоль). Через 5 хвилин видаляли льодову баню, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (2 × 25 мл) і один раз 5 % розчином LiCl

(40 мл). Об'єднану органічну суміш сушили над сульфатом магнію і концентрували з отриманням проміжної сполуки 101a, яку використовували у наступних реакціях без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 4,90 (с, 2H), 3,06 (с, 1H), 2,51 (с, 2H), 2,15 (д, $J=3,6$ Гц, 3H), 1,27 (с, 6H).



Сполуку 1 (75 мг, 0,12 ммоль), трифосген (35,6 мг, 0,12 ммоль), 4-диметиламінопіридин (43,9 мг, 0,36 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 40 мл, оснащеного магнітною мішалкою, додавали DCM (3 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хв. Через 15 хвилин додавали (5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метил 3-гідрокси-3-метил-бутаноат (101a, 66,2 мг, 0,14 ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 год. Розчинник концентрували при зниженому тиску. Цей залишок розчиняли в ацетонітрилі (4 мл), фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкм, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 50 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хв) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (101). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,59 (с, 1H), 8,29 (с, 1H), 8,28 (с, 1H), 4,88 (с, 2H), 4,43 (дд, $J=14,5$, 3,2 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=14,5$, 7,1 Гц, 1H), 4,15 - 4,05 (м, 4H), 3,99 - 3,92 (м, 1H), 3,79 - 3,62 (м, 2H), 3,62 - 3,35 (м, 2H), 3,03 (с, 2H), 2,08 (с, 3H), 1,71 - 1,58 (м, 12H), 1,53 (с, 3H), 1,46 (д, $J=1,9$ Гц, 7H), 1,39 (с, 4H), 1,32 (тд, $J=6,0$, 3,6 Гц, 8H), 1,20 (д, $J=6,2$ Гц, 3H), 0,94 - 0,87 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,67. PXMC: MC $m/z=882,1$ [$M+1$]; $t_R=1,72$ хв; Система PX: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система MC: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 × 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

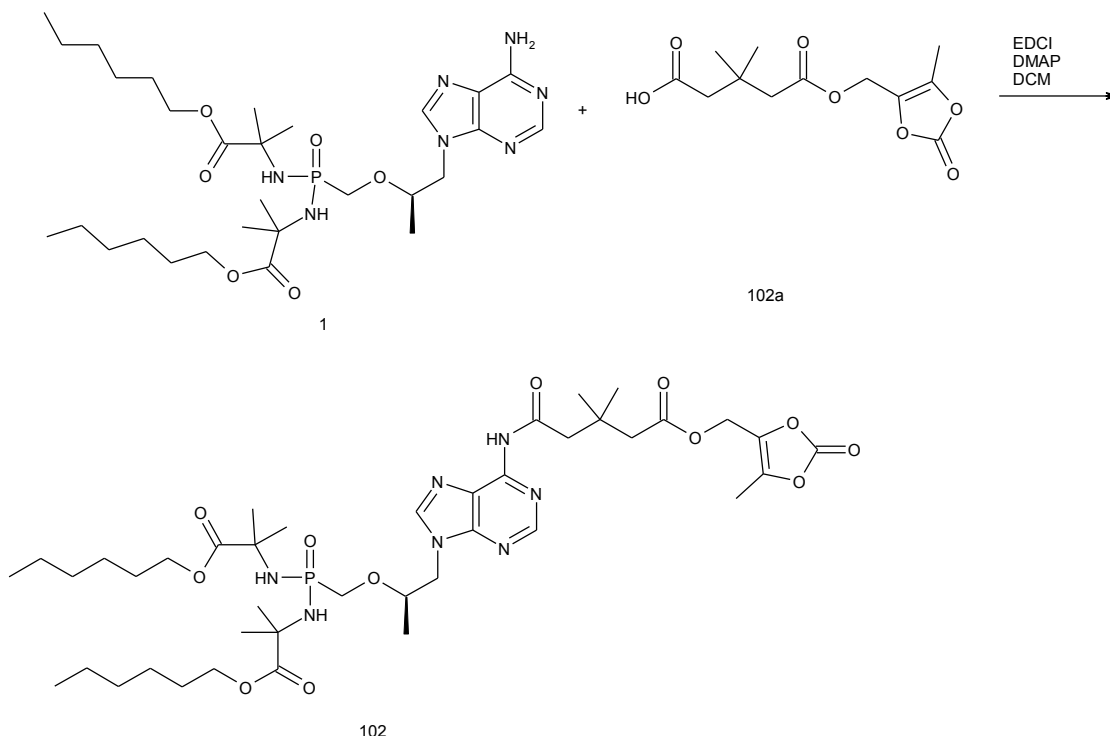
Приклад 102: Дигексил 2,2'-((((1-(6-(3,3-диметил-5-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-5-оксопентанамідо)-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (102)



Синтез 3,3-диметил-5-((5-метил-2-оксо-1,3-діоксол-4-іл)метокси)-5-оксопентанової кислоти (102a)

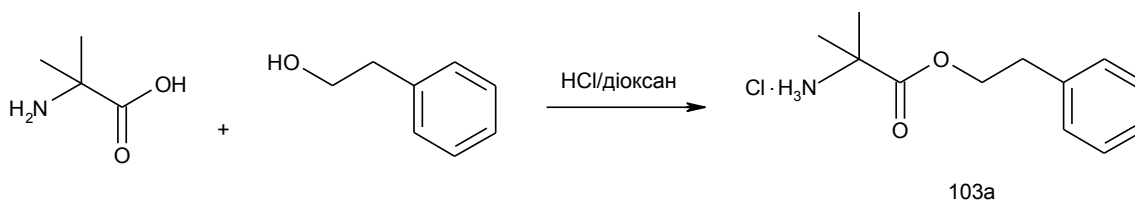
До охолодженої на льоді суміші 3,3-диметилпентандіової кислоти (1 г, 6,24 ммоль), K_2CO_3 (1,03 г, 7,49 ммоль) у DMF (15 мл) додавали по краплях 4-(бромметил)-5-метил-1,3-діоксол-2-он (1,26 г, 6,24 ммоль). Через 5 хвилин видаляли льодову баню, і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc, промивали водою (2 × 25 мл) і один раз 5 % розчином LiCl (40 мл). Об'єднану органічну суміш висушували над сульфатом натрію і концентрували. Залишок очищали за флеш-хроматографією (0-20 % MeOH/DCM з ELSD). Фракції, які містили продукт, об'єднували, і видаляли розчинник при зниженому тиску з

отриманням проміжного продукту 102a. ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,90 (с, 1H), 4,87 (с, 2H), 2,47 (с, 2H), 2,45 (с, 3H), 2,38 (д, $J=3,9$ Гц, 2H), 1,11 (с, 6H).



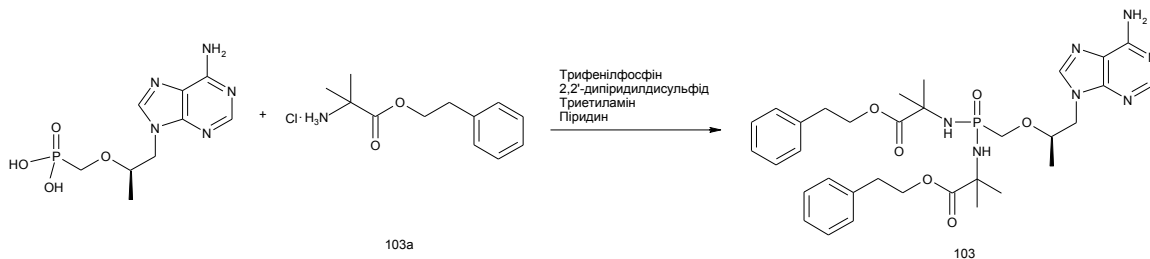
Сполуку 1 (200 мг, 0,32 ммоль), проміжний продукт 102a (338 мг, 1,24 ммоль), 4-диметиламінопіридин (117 мг, 0,95 ммоль), гідрохлорид 3-(етилімінометиленаміно)-N, N-диметил-пропан-1-аміну (184 мг, 0,95 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 40 мл, оснащеного магнітною мішалкою, і додавали DCM (6 мл). Цю суміш продували аргоном, закривали пробкою і перемішували при кімнатній температурі 15 год. Реакційну суміш розбавляли DCM (15 мл). Розчин промивали водою (2 $\times$ 15 мл), один раз насиченим хлоридом амонію (15 мл) і сушили над сульфатом натрію. Розчинник концентрували під зниженим тиском. Залишок розчиняли в ацетонітрилі (6 мл), фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 $\times$ 30 мм, градієнт 50 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хв циклу) з отриманням зазначеної в заголовку сполуки (102). ^1H ЯМР (400 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 8,94 (с, 1H), 8,62 (с, 1H), 8,31 (с, 1H), 4,91 (с, 2H), 4,44 (дд, $J=14,5$, 3,1 Гц, 1H), 4,25 (дд, $J=14,5$, 7,2 Гц, 1H), 4,17 - 4,02 (м, 4H), 4,00 - 3,93 (м, 1H), 3,78 - 3,63 (м, 2H), 3,55 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 3,44 (дд, $J=12,7$, 9,8 Гц, 1H), 2,76 (с, 2H), 2,57 (с, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,68 - 1,59 (м, 5H), 1,52 (с, 3H), 1,45 (д, $J=3,2$ Гц, 6H), 1,38 (с, 5H), 1,36 - 1,25 (м, 8H), 1,21 - 1,17 (м, 10H), 0,96 - 0,84 (м, 6H). ^{31}P ЯМР (162 МГц, ацетонітрил- d_3) δ 17,67. РХМС: МС $m/z=880,2$ [$M+1$]; $t_R=1,73$ хв; Система РХ: Thermo Dionex Ultimate 3000 UHPLC+ сфокусована; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ - C18 100A, 50 $\times$ 2,1 мм; Розчинники: Ацетонітрил з 0,1 % трифтороцтовою кислотою, вода з 0,1 % трифтороцтовою кислотою. Градієнт: 0 хв-0,2 хв 10 % ацетонітрил, 0,2 хв-1,55 хв 10 %-100 % ацетонітрил, 1,55 хв-2,20 хв 100 % ACN при 1,0 мл/хв.

Приклад 103: Дифеніл 2,2'-((((1-(6-аміно-9H-пурин-9-іл)пропан-2-іл)окси)метил)фосфорил)біс(азандііл))(R)-біс(2-метилпропаноат) (103)



Синтез фенетил 2-аміно-2-метилпропаноат гідрохлориду (103a)

Проміжну сполуку 103a синтезували так само, як і проміжну сполуку 87a, використовуючи 2-аміно-2-метилпропанову кислоту (1 г, 9,7 ммоль), 2-фенілетан-1-ол (3,88 г, 31,8 ммоль) і 4N HCl/діоксан (15 мл) з отриманням проміжної сполуки 103a. РХМС: МС $m/z=208,04$ [$M+1$], $t_R=1,04$ хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 $\times$ 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв.



РМРА (100 мг, 0,348 ммоль) і проміжний 103a (339 мг, 1,39 ммоль) поміщали до флакона об'ємом 8 мл, оснащеного магнітною мішалкою. До цієї суміші додавали триетиламін (0,5 мл), потім піридин (2,5 мл), закривали пробкою і перемішували при 70 °С протягом 10 хв. Змішували 2,2'-дипіридилдисульфід (384 мг, 1,74 ммоль) і трифенілфосфін (457 мг, 1,74 ммоль) в іншому флаконі об'ємом 8 мл, додавали піридин (2,5 мл) і обробляли ультразвуком до повного розчинення під аргонном. Прозорий жовтий розчин переносили до перемішаної суспензії вищевказаної суміші. Реакційну суміш перемішували при 80 °С протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, концентрували при зниженому тиску та випарювали з толуолом (20 мл x 2). Залишок розчиняли в DCM, наносили на флеш-колону масою 24 г, сушили колону пропусканням азоту протягом 2 хв (для видалення DCM) і елюювали 100 % EtOAc протягом 6 хв, 0-15 % MeOH/DCM протягом 15 хв з отриманням суміші. Цю суміш розчиняли в MeOH, фільтрували й очищали препаративною ВЕРХ (Gemini, 10 мкМ, NX-C18, колонка 110 Å 250 × 30 мм, градієнт 40 %-100 % ацетонітрил/вода за 20 хвилин циклу) для одержання зазначеної в заголовку сполуки (103). РХМС: МС m/z=666,15 [M+1], t_R=1,41 хв; Система РХ: Thermo Accela 1250 UHPLC; Система МС: Thermo LCQ Fleet; Колонка: Kinetex 2,6 μ XB-C18 100A, 50 × 4,6 мм; Розчинники: ацетонітрил із 0,1 % оцтовою кислотою, вода з 0,1 % оцтовою кислотою; Градієнт: 0 хв-2,0 хв 2-100 % ацетонітрил, 2,0 хв-3,05 хв 100 % ацетонітрил, 3,05 хв-3,2 хв 100 %-2 % ацетонітрил, 3,2 хв-3,5 хв 2 % ACN за 2 мкл/хв. ВЕРХ: t_R=5,19 хв; Система ВЕРХ: серія 1290 Infinity II; Колонка: Phenomenex Kinetex 2,6 μ C18 100A, 100 × 4,6 мм; Розчинники: Ацетонітрил із 0,1 % ТФО, вода з 0,1 % ТФО; Градієнт: 8,5 хв, 2-98 % ACN за 1,5 мл/хв.

Приклад 104: Аналіз противірусної активності (ВІЛ) у клітинах МТ-4

Сполуки тестували у форматі високопродуктивного 384-лункового аналізу за їхньою здатністю інгібувати реплікацію ВІЛ-1 (IIIB) у клітинах МТ-4. Сполуки послідовно розбавляли (1:3) у DMSO у 384-лункових поліпропіленових планшетах і додатково розбавляли у 200 разів у повному середовищі RPMI (10 % FBS, 1 % P/S) з використанням акустичного диспенсера Biotek Micro Flow та Labcyte Echo. Кожен планшет містив до 8 тестованих сполук з негативним (без лікарського засобу) і позитивним контролем (5 мкМ AZT). Клітини МТ-4 попередньо обробляли 10 мкл або RPMI (імітація інфекції) або свіжим розведенням 1:250 вихідної культури вірусу IIIB ВІЛ-1. Інфіковані та неінфіковані клітини МТ-4 додатково розводили у повному середовищі RPMI та додавали до кожного планшета з використанням диспенсера Micro Flow. Через 5 діб після інкубації у зволоженому інкубаторі з контролем температури (37 °С) до планшетів для аналізу додавали барвник Cell Titer Glo (Promega) і зчитували дані хемілюмінесценції з використанням планшет-рідера Envision. Значення EC₅₀ визначали як концентрацію сполуки, що викликає зниження сигналу люмінесценції на 50 %, і розраховували його з використанням сигмоїдальної моделі доза-відповідь для отримання апроксимованих кривих, показаних у таблиці 1.

Приклад 105: Аналіз цитотоксичності у клітинах МТ-4

Аналізи проводили, як описано вище в прикладі 104, за винятком того, що у кожному лунку, що містить тестовану сполуку, додавали неінфіковані клітини МТ-4. Крім того, у останній стовпець кожного планшета для аналізу додавали 10 мкМ пуроміцину для оцінки вихідного рівня цитотоксичності. Значення CC₅₀ показані у таблиці 1.

Приклад 106: Антивірусне (ВГВ) дослідження на первинних гепатоцитах людини (ПГЛ)

Кріоконсервовані ПГЛ розморожували, відновлювали центрифугуванням при 100g у середовищі для відновлення кріоконсервованих гепатоцитів (Thermo Fisher Scientific; CM7500), і наносили на покриті колагеновою матрицею (Life Technologies; номер за каталогом: R-011-K) колби T225 (Corning CellBIND, номер за каталогом: 3293) при густині 25E6 живих клітин у 60 мл середовища. Клітини висівали в середовище Вільямса Е (Thermo Fisher Scientific; A1217601) з додаванням 3,6 % добавки для розморожування та висівання гепатоцитів (Thermo Fisher Scientific; A15563), 5 % фетальної сироватки великої рогатої худоби (Thermo Fisher Scientific; 16000-036), 1 мкМ дексаметазону (Thermo Fisher Scientific; A15563) і 0,2 % суміші антибіотиків Torpedo (Bioreclamation; Z990008). Середовище для висівання видаляли через 14 годин, і клітини потім культивували в середовищі для підтримання: середовище Вільямса Е, доповнене 4 % добавкою для підтримання гепатоцитів (Thermo Fisher Scientific; A15564), 2 % фетальної бичачої сироватки, 0,1 мкМ дексаметазону, 1,5 % DMSO (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO; D8418) і сумішшю антибіотиків Torpedo 0,2 %. Приблизно через 24 години після висівання ПГЛ інфікували вірусом GTD, отриманим від HepAD38, у кількості 500 еквівалентів вірусного геному на клітину в середовищі для підтримання ПГЛ, доповненому 4 % ПЕГ 8000 (Promega, Madison, WI; V3011). Давали час розвинути інфекції протягом 24 години, після чого видаляли залишкові позаклітинні віріони триразовим промиванням середовищем для підтримання. Після витримування стану вірусної інфекції протягом 3 діб, інфіковані клітини збирали з колб шляхом трипсинізації (0,25X в PBS без Ca/Mg, 25 хвилин) з наступною 4-хвилинною обробкою розчином 0,5X Versene (номер за каталогом Life Technologies: 15040-066) і двома промивками PBS. Трипсинізовані клітини інактивували в середовищі для підтримання, що містило 10 % FBS, центрифугували 6 хвилин при 50 g, ресуспендували середовищі для підтримання гепатоцитів, фільтрували через клітинний фільтр з розміром пор 40 мкм і доводили до густини 0,25E6 клітин/мл. Інфіковані клітини висівали на 384-лункові планшети, покриті колагеном, (Greiner, Австрія) з густиною 20 000 клітин/лунку, що містили

послідовно розведені сполуки цього винаходу або DMSO (0,5 %) у кінцевому об'ємі 80 мкл. Планшети інкубували протягом 5 діб і визначали противірусну активність тестованих сполук шляхом виявлення наявності ДНК ВГВ у супернатанті культури за допомогою набору для кількісного визначення нуклеїнових кислот QuantiGene™ 2.0 (Affymetrix, Santa Clara, CA).

Приклад 107: Дослідження цитотоксичності на первинних гепатоцитах людини (ПГЛ)

ВГВ-інфіковані первинні гепатоцити людини висівають (20 тис. клітин/лунку в 80 мл середовища) у 384-лункові планшети, покриті колагеном, з попередньо внесеними сполуками. Через 5 діб видаляють 40 мл клітинного супернатанту для кількісного визначення рівня ДНК ВГВ, як описано в прикладі 106. Потім додають реагент 40мкл реагенту Cell Titer Glo (номер за каталогом Promega: G7572) до залишкових клітин і вимірюють люмінесценцію на рідері для мікропланшетів EnVision.

Приклад 108: Аналіз кінетичної розчинності

Підготовка буфера: 0,1 N HCl: Кислота хлористоводнева, 0,1 N стандартизований розчин (MP Biomedicals, номер за каталогом 199569). 1× PBS, pH 7,4: Додавали 50 мл фосфатно-сольовий буферний розчин (PBS) 10× (номер за каталогом Fisher Bioreagent BP399-500) до приблизно 450 мл H₂O класу ВЕРХ. Потім об'єм розчину доводили до 500 мл для отримання загального коефіцієнта розведення 1:10 і кінцевої концентрації PBS 1×. Вимірювали pH кінцевого розчину, значення якого склало 7,4.

Кінетична розчинність по вихідним розчинам сполук DMSO: Готували 100-кратні розведення вихідних розчинів кожної сполуки в DMSO в синглетоні шляхом змішування 3 мкл вихідного розчину DMSO з 297 мкл відповідного середовища на фільтрувальному планшеті для визначення розчинності Millipore з полікарбонатною фільтрувальною мембраною з порами 0,45 мкм, використовуючи пристрій Hamilton STARlet для роботи з рідинами. Кінцева концентрація DMSO становила 1,0 % (об/об), і максимальна теоретична концентрація сполуки - 100 мкМ (для вихідної концентрації сполуки 10 мМ). Фільтрувальний планшет герметично закривали. Після 24-годинної інкубації при кімнатній температурі (24,2 - 27,5 °C) зразки відфільтровували у вакуумі, і збирали фільтрати в 96-лунковий поліпропіленовий планшет для аналізу. Планшет-збірник герметично закривали для проведення аналізу. Фільтрати вводили в хемілюмінесцентний детектор азоту Antek 8060 для кількісного визначення. Результати представлені в мкМ.

Обчислення результатів: Еквімолярний відгук детектора на вміст азоту відкалібрований з використанням стандартних зразків, які охоплювали динамічний діапазон приладу від 0,08 до 4500 мкг/мл азоту. Кількісне визначення для фільтратів проводили відповідно до цієї калібрувальної кривої. Кожне розраховане значення розчинності коригували на фоновий вміст азоту, присутній у DMSO та в середовищі, яке використовувалося для приготування зразка. Усі встановлені значення для сполук, що містять сусідні атоми азоту в кільцевій структурі, були збільшені приблизно на 25 %.

Приклад 109: Утворення TFV-DP у мононуклеарних клітинах периферичної крові (МКПК)

Сполуки тестували в 96-лунковому форматі аналізу на рівень навантаження TFV-DP у МКПК у присутності сироватки людини. МКПК активували 100 од/мл рекомбінантного людського IL-2 та 2 мкг/мл фітогемаглютиніну (PHA) протягом 36 годин. Після активації МКПК (2 млн.) інкубували сполуками (1 мкМ) і культуральним середовищем з 50 % сироватки в 96-лунковому планшеті протягом 2 год. при 37 °C. Клітини переносили на 96-лунковий блок-планшет з глибокими лунками та центрифугували. Рідину видаляли, і клітини промивали 2х за допомогою 1 мл 0,9 % фізіологічного розчину з центрифугуваннями між промиваннями. Після остаточного відмивання та видалення рідини додавали 500 мкл MeOH+200 нМ Cl-АТФ + 200 нМ [аденін-¹³C₅]-тенофовіру дифосфату (тетраамонійна сіль) і ретельно перемішували з клітинами. Потім планшет центрифугували та переносили 450 мкл зразка переносили на новий 96-лунковий планшет. Супернатанти випаровували, розчиняли в 80 мкл 1 мМ фосфату амонію та ретельно перемішували на вихровій мішалці. Холості зразки об'єднували для послідовного розведення для отримання калібрувальних стандартів для TFV, TFV-DP і TFV-TP у пмоль/мільйон клітин. Потім зразки переносили на 96-лунковий планшет з неглибокими лунками, центрифугували і вводили в систему РХ-МС/МС для кількісного визначення. Значення представлені в одиницях мкМ із використанням внутрішньоклітинного об'єму 0,2 мл/клітину.

Приклад 110: Утворення TFV-TP у первинних гепатоцитах людини (ПГЛ)

Сполуки тестували у форматі 24-лункового аналізу на рівень утворення TFV-TP у ПГЛ. Клітини висівали (4,0 × 10⁵ клітин/лунку) на планшети, покриті колагеном, та інкубували при 37 °C. Через 4-6 годин рідину видаляли, додавали 500 мкл нового середовища (2 % FBS, 1,5 % DMSO) та інкубували клітини при 37 °C протягом ночі. Потім замінювали середовище (2 % FBS, 1,0 % DMSO), додавали сполуки (1 мкМ) та інкубували клітини при 37 °C у присутності сполук протягом 1 години. Потім середовище видаляли, і клітини 2х промивали 500 мкл 0,9 % фізіологічного розчину. Після остаточного промивання та видалення рідини додавали 500 мкл MeOH+200 нМ Cl-АТФ + 200 нМ [аденін-¹³C₅]-тенофовіру дифосфату (тетраамонійна сіль) та інкубували клітини при -80 °C протягом 30 хвилин. Клітини витримували на воді з льодом, у той час як MeOH/стандартний супернатант піпетували кілька разів, і потім переносили на 96-лунковий планшет із глибокими лунками. Супернатанти випаровували, зразки відновлювали у 80 мкл 1 мМ фосфату амонію та ретельно вібрували. Холості зразки об'єднували для послідовного розведення для отримання калібрувальних стандартів для TFV, TFV-DP і TFV-TP у пмоль/мільйон клітин. Потім зразки переносили в 96-лунковий планшет з неглибокими лунками, центрифугують і вводять в систему РХ-МС/МС для кількісного визначення. Значення представлені в одиницях мкМ із використанням внутрішньоклітинного об'єму 3 мл/клітину.

Сполуки за цим описом демонструють сильну противірусну активність як показано нижче в таблиці 1.

Сполуки за цього описом демонструють кінетичну розчинність, як показано нижче в таблиці 2. Відповідно до своєї противірусної активності, сполуки за цим описом демонструють ефективне внутрішньоклітинне утворення TFV-DP у МКПК і ПГЛ, як показано в таблиці 2.

Результати аналізів у прикладах 104-107

Приклад	МТ4 ВІЛ EC ₅₀ (нМ) ¹	МТ4 CC ₅₀ (нМ) ¹	ПГЛ ВГВ EC ₅₀ (нМ) ¹	ПГЛ CC ₅₀ (нМ) ¹
1	5	4990	1,96	>100
2	4	6087	0,69	>1000
3	10	4460		>100
4	6	8417		>100
5	5			
6	2			
7	9			
8	5			
9	169			
10	37			
11	17			
12	172			
13	16	5473		
14	7	3191	2,57	>100
15	17	4359		
16	35	6408		
17	>500	8853		
18	13	6567		
19	30	17 278		
20	12			
21	7	4467	3,55	>100
22	9			
24	>500			
25	8			
26	6			
27	26			>100
28	65			
29	16			
30	68			>100
31	>500	9014		>100
32	>500			
33	7	6619	2,62	>100
34	3	3666		
35	5	4346		
36	14	8965		
37	4			
38	10			
39	24	7271	4,50	>100
40	6			
41	3			
42	2			
43	20			
44	7			
45	3			
46	5	4158	2,51	>100
47	7			
48	6	3340	4,63	>100
49	5	5215	5,45	>100
50	7	8059	3,10	>100
51	8	7250	6,00	>100
52	8	7187	14,36	>100
53	6	7547	8,38	>100
54	4	6721	4,45	>100
55	101	9419	6,26	>100
56	177	9654	3,99	>100
57	23	6618	4,71	>100
58	5	3676	1,26	>100
59	47	6955	6,53	>100
60	3	3306	1,44	>100
61	28	6002		>100
62	7	3192		>100

63	7	2217		
64	>500	7343		
65	>500	6715		>100
66	9	4766		>100
67	8			
68	9			
69	24			
70	>500			
71	233			
72	16			
77	>500	>50 000		>100
78	>500			
79	271			
80	>500			
81	>500			
82	345			
83	6	6599	2,14	>100
84	229	10 594	3,37	>100
85	5			
86	5	3729	3,16	>100
87	6	5052		>100
88	3	7290	2,50	>100
89	6	5104	2,42	>100
90	7	5514	2,95	>100
91	5	4924	3,76	>100
92	23	7986	4,56	>100
93	97	5471		
94	130	8222		>100
95	27	14 780		
96	11	10 974		
97	13	10 740		
98	213	24 523		
99	91	17 240		
100	22			
101	12	7681		
102	>500	45 125		
103	>500	>42 540		

1 Значення є середнім значенням щонайменше двох незалежних експериментів

Таблиця 2

Результати аналізів у прикладах 108-110

Приклад	Кінетична розчинність при pH 7,4 PBS (мкг/мл)	Середнє МКПК TFV-DP (мкМ) ¹	Середнє ПГЛ TFV-DP (мкМ) ¹
1	33	5,2	2,1
2	65	4,4	2,5
3	50	3,0	
4	53	5,0	
5	53	3,2	
6	49	4,5	
7	7	5,4	
8	50	6,4	
9		0,2	
10	7	0,8	
11	<1	1,4	
12	<1	BLQ	
13	<1	2,6	
14	27		
15	2	1,0	
16	12		
17			
18	22	4,1	
19	18	1,8	
20	49	4,0	
21	39	5,8	

22	36	5,4	
24	69	BLQ	
25	84	4,9	
26	78	8,8	
27	1	1,0	
28	55	0,7	2,93
29	26	2,2	
30	<1	0,4	
31	12	0,3	
32	<1	0,3	0,26
33	14	4,9	4,85
34	59	0,9	
35	54	0,9	
36	60	0,3	
37		1,5	
38	45	1,1	
39		2,1	0,9
40	57	3,0	
41	54	8,1	
42	54	7,1	
43	53	0,6	
44	10	2,0	
45	64	5,3	
46	<1	6,1	
47	72	1,0	
48	<1	5,6	
49	4	4,8	
50	<1	4,5	
51	6	2,9	
52	<1	2,0	
53	<1	2,2	
54	12	5,7	
55	<1	0,4	0,88
56	5	0,3	0,91
57	<1	1,2	
58	51	7,8	5,75
59	<1	0,5	0,68
60	76	1,2	5,42
61	<1	1,2	1,08
62	<1	3,6	5,01
63		2,2	2,40
64	<1	0,3	
65		0,7	0,26
66		3,9	
67	38	5,5	
68	3	5,1	
69	1	1,9	
70			
71			
72	35	2,1	
77	57		
78	60		
79	68		
80	56		
81	61		
82	10	0,3	
83	33	4,0	2,66
84	8	0,4	1,81
85	6	9,4	
86	2	5,7	
87	<1	8,4	
88	69	8,1	
89	<1	7,6	3,46
90	7	5,7	3,72
91	1	4,6	

92	<1	1,2	0,75
93	1	0,4	0,21
94	2	0,2	0,64
95	60	0,5	0,23
96	92	3,1	2,53
97	13	1,4	1,60
98	7	1,5	0,12
99	25	0,4	1,78
100		1,9	4,73
101	23	3,2	0,66
102	10	BLQ	0,16
103	64	0,4	

¹ Значення є середнім значенням щонайменше двох незалежних експериментів